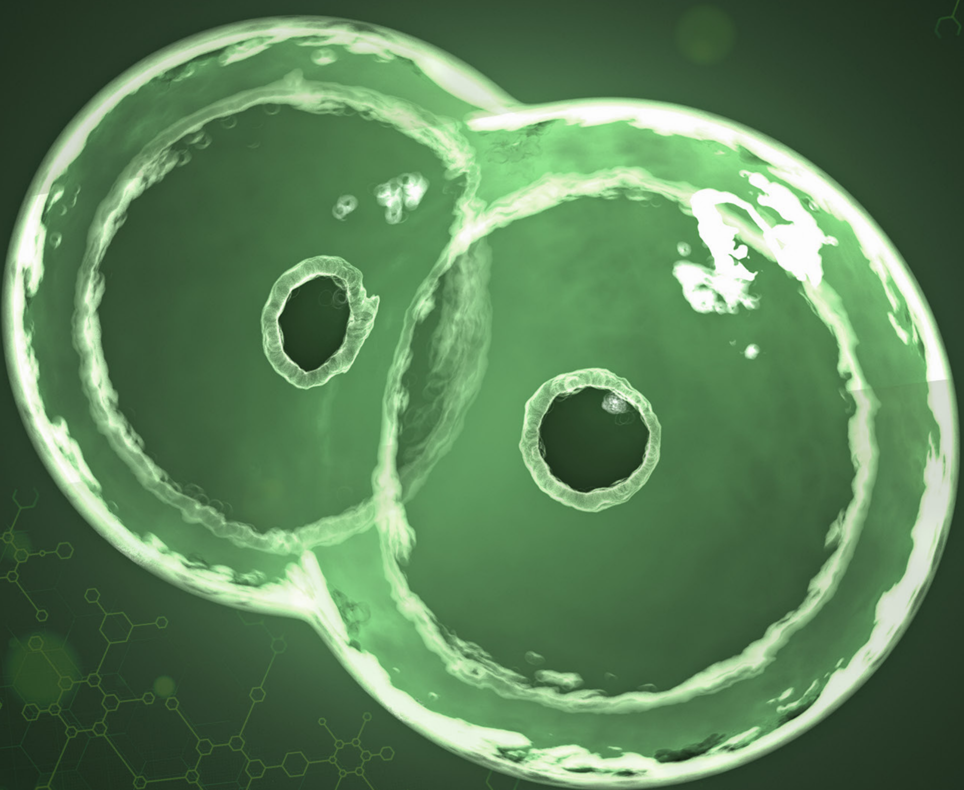
BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO
(ORGANIZADOR)

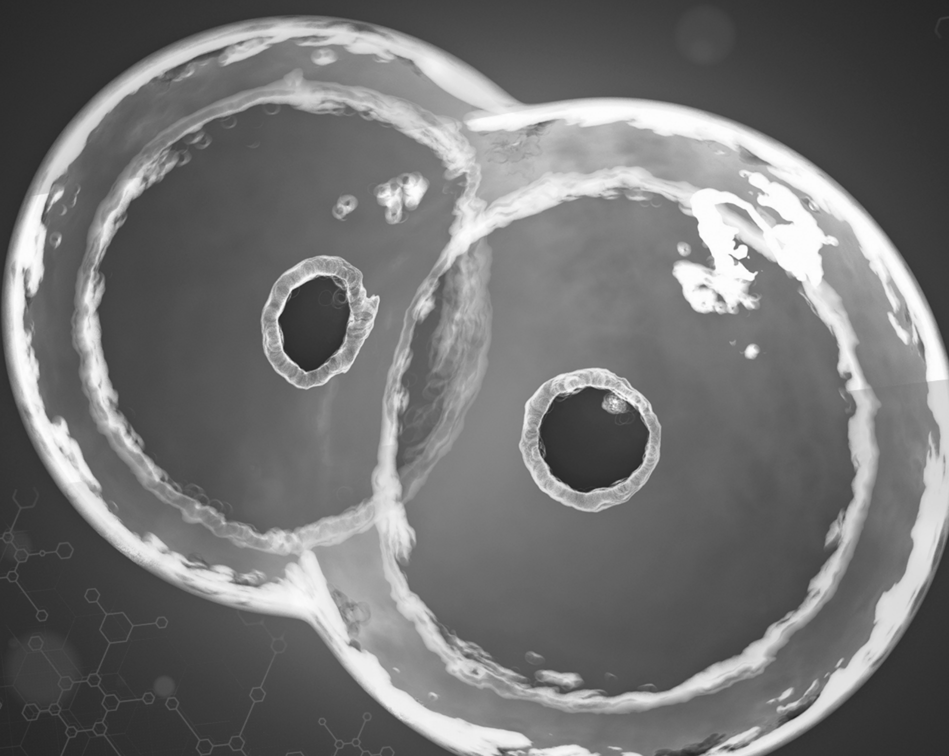
A MICROBIOLOGIA NA CONTEMPORANEIDADE 2



Atena Editora
Ano 2023

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO
(ORGANIZADOR)

A MICROBIOLOGIA NA CONTEMPORANEIDADE 2



Atena Editora
Ano 2023

Editora chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora executiva
Natalia Oliveira
Assistente editorial
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto gráfico
Camila Alves de Cremo
Ellen Andressa Kubisty
Luiza Alves Batista
Nataly Evilin Gayde
Thamires Camili Gayde
Imagens da capa
iStock
Edição de arte
Luiza Alves Batista

Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

A microbiologia na contemporaneidade 2

Diagramação: Luiza Alves Batista
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M626 A microbiologia na contemporaneidade 2 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-1730-9
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.309230109

1. Microbiologia. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 579

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

O estudo da microbiologia como ciência iniciou-se a mais de 200 anos, e durante todo esse período estabeleceu uma vasta influencia no desenvolvimento da humanidade. Por definição, como ciência básica, a microbiologia utiliza células microbianas para analisar os processos fundamentais da vida, já como ciência aplicada ela é praticamente a linha de frente de avanços importantes na medicina, agricultura e na indústria.

Dentre todas as influências e avanços ao longo destes anos podemos destacar os avanços na área molecular, como a descoberta do DNA, que elevaram a um novo nível os estudos desse contexto, abrindo novas frentes de pesquisa e estudo, principalmente com as ferramentas da engenharia genética. Inúmeros trabalhos e metodologias se consolidaram nesse sentido, possibilitando não apenas a acurada investigação à nível microbiológico, mas consequentemente a obtenção de produtos advindos destas pesquisas.

A microbiologia é um vasto campo que inclui o estudo dos seres vivos microscópicos nos seus mais vaiados aspectos como morfologia, estrutura, fisiologia, reprodução, genética, taxonomia, interação com outros organismos e com o ambiente além de aplicações biotecnológicas. Portanto por intermédio do segundo volume desta obra pretendemos abordar o tema correlacionando a evolução ao longo dos últimos anos com as bases fundamentais desta área científica.

Mais uma vez a Atena Editora demonstra seu comprometimento com um dos alicerces do desenvolvimento científico em nosso país e a capacidade de enxergar importantes temas tais como os avanços no campo da microbiologia. Parabenizamos, desde já, cada autor, e convidamos o leitor para aprofundar seus conhecimentos neste campo tão promissor.

Desejo a todos uma ótima leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

ECOFARMACOVIGILANCIA DE AMINOGLUCÓSIDOS CADUCOS

Data de aceite: 30/08/2023

Rafael Manuel de Jesús Mex Álvarez
Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche

María Magali Guillen-Morales
Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche

Patricia Margarita Garma-Quen
Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche

David Yanez-Nava
Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche

Kevin Ariel Contreras-Dzul
Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche

Roger Enrique Chan-Martínez
Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche

María Isabel Novelo-Pérez
Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche

José Antonio Vela Cano
Facultad de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Campeche

RESUMEN: Los aminoglucósidos son un grupo importante de antibióticos caracterizados por su alta solubilidad en agua, por esto como contaminantes pueden alcanzar fácilmente los cuerpos de agua y alterar el equilibrio ecológico microbiano de los ecosistemas y afectar la salud humana, animal y vegetal. La campaña de recolección de medicamentos caducos es una propuesta sustentable que permite crear conciencia ecológica en la población, fomentar la educación sanitaria para promover conductas que prevengan daño al medio ambiente como la correcta disposición de antibióticos en contenedores y evitar que sean tirados en basureros, en la tierra o en los lavabos o en los inodoros.

INTRODUCCIÓN

Los aminoglucósidos son fármacos antibacterianos cuya estructura química (figura 1) generalmente consta de un oligosacárido (tri o tetrasacárido) de cuatro (kanamicina) a seis (neomicina) grupos amino (más frecuente 5) que tienen una mayor actividad sobre bacilos gramnegativos aerobios y actúan

sinérgicamente en contra de grampositivos, su mecanismo de acción es actuar sobre la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y afectar la síntesis de proteínas que genera porosidades en la membrana externa de la pared celular y altera la permeabilidad de la membrana citoplasmática a través de un efecto pleiotrópico.

Los aminoglucósidos además de servir como fármacos en medicina humana y veterinaria, eventualmente, se pueden convertir en contaminantes ya sea directamente al desechar sus residuos o los medicamentos caducos a la basura urbana o al drenaje, o indirectamente a través de la orina y excremento de animales medicados; esto representa un riesgo a la salud pública porque exponer a los microorganismos ambientales a los fármacos genera resistencia antimicrobiana a los antibióticos.

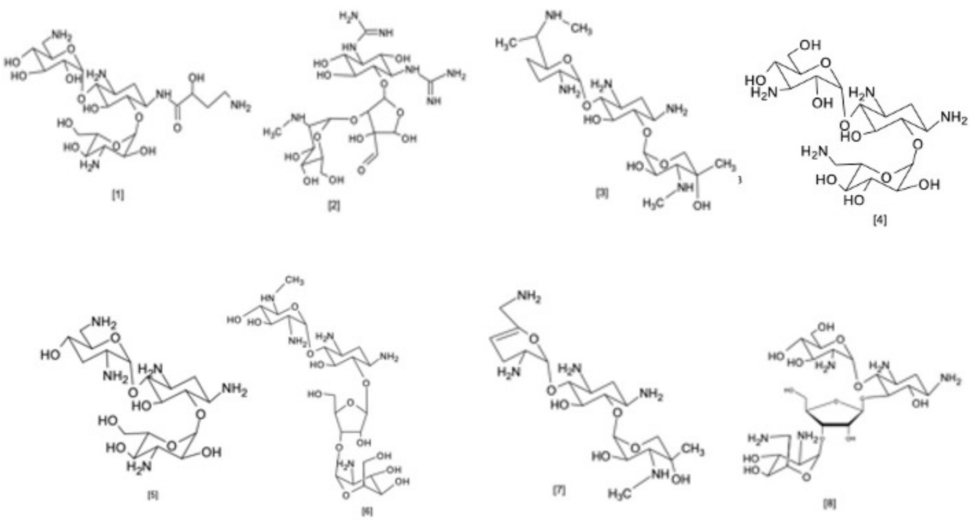


Fig. 1. Estructura de algunos aminoglucósidos: [1] amikacina, [2] estreptomicina, [3] Gentamicina, [4] kanamicina, [5] tobramicina, [6] neomicina, [7] sisomicina, [8] paromomicina.

USO Y ABUSO DE AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos se usan en la antibioticoterapia clínica y veterinaria para el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas, principalmente; pero en ganadería se corre el riesgo de su uso exagerado que provoca contaminación ambiental por residuos de medicamentos y por las excretas de los animales medicados; los antibacterianos presentes en el estiércol pueden influenciar el grado de ataque de patógenos en plantas y afectar a las bacterias que generan beneficios ambientales como la nitrificación; eventualmente, los antibióticos tirados al aire libre serán lixiviados por el agua y pueden alcanzar los cuerpos subterráneos de agua representando una fuente potencial de antibacterianos en la cadena alimentaria. El principal efecto negativo que genera la contaminación ambiental por antibióticos es la generación de resistencia bacteriana.

RESISTENCIA BACTERIANA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS

Como su nombre lo indica, la resistencia bacteriana a los antibióticos son el desarrollo o adquisición de mecanismos mediante los cuales las bacterias disminuyen o anulan el efecto letal de los antibióticos; el fenómeno de resistencia es preocupante porque deja inservible a los antibióticos y permite que los patógenos causen más daños al organismo, comprometiendo incluso la vida del hospedero. Existen diversos mecanismos de resistencia bacteriana que participan en el fenómeno de resistencia; uno de ellos es la adquisición de genes a través de plásmidos que promueven la producción bacteriana de enzimas que modifican los grupos aminos e hidroxilos de la molécula lo que debilitan la unión del antibiótico al ribosoma bacteriano e inactivan al fármaco; estas enzimas son transferasas que pueden modificar a los aminoglucósidos por acilación, adenilación o fosforilación.

Otro mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos es reducir la acumulación intracelular del antibiótico, lo que se atribuye a la impermeabilidad de la membrana externa al cambiar proteínas membranales. También se ha estudiado como mecanismo de resistencia a aminoglucósido la alteración del sitio blanco tanto por modificación de genes de las proteínas ribosomales como por modificación del ARN 16S (componente de la subunidad ribosomal menor procariota que se une a la secuencia de Shine-Dalgarno para el inicio de la traducción) que puede darse por metilación de bases involucradas en la unión entre el ARN 16S y el antibiótico.

IMPACTO AMBIENTAL Y SALUD PÚBLICA DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

Además de la resistencia bacteriana a los antibióticos, la contaminación por antibióticos altera el equilibrio de la microbiota ambiental y perjudica a bacterias que prestan servicios ambientales, afecta el microbioma de animales y promueve el crecimiento de microorganismos patógenos; por todo esto constituye un problema de salud pública. La gravedad del impacto ecológico por contaminación de antibióticos depende en buena medida de la movilidad y persistencia ambiental del fármaco, pues existen diferentes tipos de procesos biológicos que afectan la persistencia de los antibióticos en el ambiente, así los compuestos disueltos tienden a descomponerse más rápidos que los enterrados en sedimentos superficiales de cuerpos de agua, esto implica que los antibióticos se acumulan en el medio acuáticos hasta niveles dañinos para las comunidades bentónicas y que pueden ingresar y transmitirse a lo largo de la cadena trófica. La ventaja en el caso de los antibióticos es que su estructura química hace que su solubilidad en agua sea alta y con ello se esperaría que su degradación en el ambiente sea más rápida y que tienda a acumularse menos en tejidos animales y compartimentos ecológicos.

ESTRATEGIAS PARA LA DISMINUCIÓN DEL IMPACTO AMBIENTAL POR MEDICAMENTOS

Sin duda la ecofarmacovigilancia a medida que se desarrolle y establezca como ciencia permitirá comprender mejor y prevenir el impacto ambiental de la contaminación por medicamentos; pero también se requiere de una participación y conciencia social que ayude en la disminución de la cantidad de medicamentos vertidos al medio ambiente. Una estrategia desarrollada en la última década por el área de farmacia de la facultad de ciencias químico biológicas es la campaña de recolección de medicamentos caducos, al ser pioneros en el estado de Campeche las primeras experiencias permitieron rediseñar las estratagias iniciales para enfocarlo a la comunidad objetivo, con el propósito de fomentar una cultura ambiental y de salud que permanezca, se difunda y permee en toda la sociedad. La respuesta las primeras campañas promovidas y realizadas fue bastante buena y se ha podido recolectar toneladas de medicamentos caducos (figura 2) en diferentes localidades suburbanas del municipio de Campeche, escuelas de distintos niveles educativos principalmente de nivel medio y superior, del público en general y de dispensarios médicos.



Fig. 2. Medicamentos caducos obtenidos por diversas campañas de recolección en comunidades y escuelas de educación media y superior del estado de Campeche.

Se hizo un inventario de todos los medicamentos recolectados y se clasificaron según su grupo terapéutico (figura 3), de este análisis se pudo concluir que los antibióticos son un grupo importante, por su cantidad, de medicamentos que caducan en los hogares y que potencialmente pueden ser contaminates si no se educa a la población en colocarlos en los contenedores del sistema nacional de gestión de residuos de medicamentos.

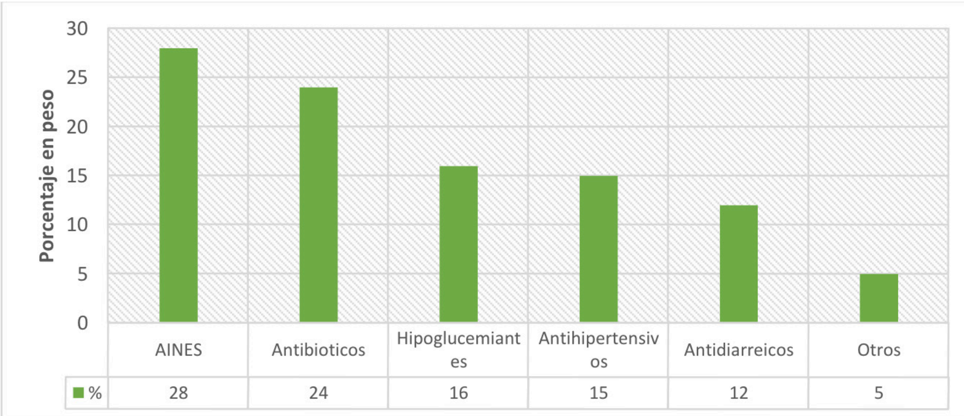


Fig. 3. Porcentaje de los grupos de medicamentos colectados en la primera campaña sanitaria de sensibilización y concientización ambiental.

Del grupo de los antibióticos destacan las penicilinas, las cefalosporina, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos; de éste último grupo estuvo constituido mayoritariamente por la amikacina y la gentamicina contenidas en ampolletas inyectables (figura 4) y en menor medida se encontró a la neomicina en pomadas. Con los medicamentos seleccionados se realizaron análisis para corroborar su identidad química, cuantificar el principio activo residual y evaluar su actividad antibacteriana contra bacterias de importancia clínica y ambiental así como su letalidad en *Artemia salina* para medir el riesgo ecotoxicológico de estos compuestos.



Fig. 4. Antibióticos colectados en la primera campaña y aminoglucósidos seleccionados para su estudio en el laboratorio de análisis de medicamentos.

PERSPECTIVA EN LA ECOFARMACOVIGILANCIA DE AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son anitbióticos hidrosolubles de importancia clínica cuyo uso debe ser racional y cuidar su disposición final para evitar un impacto ambiental que genere, entre otras consecuencias adversas, resistencia a este grupo de antibacterianos; por ello, además de las campañas de recolección de medicamentos caducos debe fomentarse la educación sanitaria que promueva estilos de vida saludables y ecológicamente amigables como es evitar un deshecho inadecuado de los residuos de antibióticos y sus envases,

no automedicarse o intercambiar medicamentos y fomentar una cultura de limpieza y mantenimiento de botiquines y de uso de los contenedores de envases, residuos de medicamentos y medicamentos caducos.

REFERENCIAS

Barrantes Jiménez, Kenia, Chacón Jiménez, Luz, & Arias Andrés, María. (2022). El impacto de la resistencia a los antibióticos en el desarrollo sostenible. Población y Salud en Mesoamérica, 19(2), 305-329. https://dx.doi.org/10.15517/psm.v0i19.47590

Calisto Ulloa, Nancy, Gómez Fuentes, Claudio, & Muñoz, Patricio. (2018). Resistencia a antibióticos en bacterias recolectadas en agua de mar en las proximidades de bases antárticas. Anales del Instituto de la Patagonia, 46(3), 29-39. https://dx.doi.org/10.4067/S0718-686X2018000300029

Castro-Pastrana, Lucila I.; Baños-Medina, María I.; López-Luna, María Argelia; Torres- García, Blanca L. (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 46 (3): 16-40

Correia, Angelina, & Marcano, Lily. (2015). Presencia y eliminación de compuestos farmacéuticos en plantas de tratamientos de aguas residuales: Revisión a nivel mundial y perspectiva nacional. Boletín de Malariología y Salud Ambiental, 55(1), 1-18.

De la Fuente-Salcido, Norma Margarita, Villarreal-Prieto, Jesús Ma., Díaz León, Miguel Ángel, & García Pérez, Ada Patricia. (2015). Evaluación de la actividad de los agentes antimicrobianos ante el desafío de la resistencia bacteriana. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, *46*(2), 7-16.

Díaz Q, Patricia, Bello T, Helia, Domínguez Y, Mariana, Trabal F, Natalia, Mella M, Sergio, Zemelman Z, Raúl, & González R, Gerardo. (2004). Resistencia a gentamicina, amikacina y ciprofloxacina en cepas hospitalarias de Klebsiella pneumoniae subespecie pneumoniae productoras de ß-lactamasas de espectro extendido. *Revista médica de Chile*, *132*(10), 1173-1178. https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872004001000003

Guzmán, Militza, Guzmán, Florangel, Salazar, Elsa, Albarado, Luzmila, Rodulfo, Hectorina, & de Donato, Marcos. (2016). Identificación de genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos en cepas intrahospitalarias de Klebsiella pneumoniae. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, *36*(1), 10-15.

Hernández-Barrera, Jenny Carolina, Angarita Merchán, Maritza, & Prada-Quieroga, Carlos Fernando (2017). Impacto del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria. *Ciencia y Agricultura, 14* (2): 27-38.

Iannacone, José, & Alvariño, Lorena. (2009). Evaluación del riesgo acuático de siete productos farmacéuticos sobre Daphnia magna. *Ecología Aplicada*, *8*(1-2), 71-80.

Jiménez Cartagena, Claudio. (2011). Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. Revista Lasallista de Investigación, 8(2), 143-153

Maguiña-Vargas, Ciro, Ugarte-Gil, César Augusto, & Montiel, Marco. (2006). Uso adecuado y racional de los antibióticos. Acta Médica Peruana, 23(1), 15-20.

Maza Larrea, José Antonio, Aguilar Anguiano, Luz María, & Mendoza Betancourt, Julio Amadeo. (2018). Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Revista de sanidad militar*, *72*(1), 47-53.

Mella M., Sergio, Sepúlveda A., Marcela, González R., Gerardo, BelloT., Helia, Domínguez Y., Mariana, Zemelman Z., Raúl, & Ramírez G., César. (2004). Aminoglucósidos-aminociclitoles: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. *Revista chilena de infectología*, *21*(4), 330-338. https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182004000400007

Miranda Novales, María Guadalupe. (2011). Resistencia antimicrobiana del Staphylococcus aureus en México. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, *68*(4), 262-270.

Muñoz-Bejarano, María José, Ruiz Rodríguez, Yoselyn, Sáenz-García, Gustavo, & Alfaro-Mora, Ramsés. (2021). Análisis del desecho de medicamentos en Costa Rica durante el 2019, un paso hacia la ecofarmacovigilancia. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, *50*(2), 423-438.

GRAVIDEZ EM TEMPOS DE COVID-19 E SUA REAÇÃO IMUNOLÓGICA CONTRA O VÍRUS SARS_COV_2

Data de aceite: 30/08/2023

Tatiana González Sampedro
https://orcid.org/0000-0002-2833-5975

Valeria Ostaiza

RESUMO: A gravidez implica uma condição imunológica especial, que permite o desenvolvimento fetal e protege o hospedeiro de infecções patogênicas. Infecções virais durante a gravidez podem alterar a resposta imune e causar efeitos adversos no feto. Nesse contexto, a atual pandemia de Covid-19 tornou-se um grande problema de saúde em todo o mundo. Questiona-se se as alterações imunológicas que ocorrem na gravidez normal exacerbam as manifestações clínicas da Covid-19 em comparação com outras populações e quais seriam os resultados em neonatos cujas mães foram infectadas pelo vírus. O sistema imunológico protege o corpo humano através de mecanismos celulares, que cumprem processos específicos contra infecções virais, responde através da imunidade inata e adquirida com a ajuda de linfócitos B, linfócitos T auxiliares, linfócitos T citotóxicos, linfócitos T reguladores e Natural Killer (NK). linfócitos. As alterações fisiológicas e imunológicas que ocorrem em uma gravidez normal têm efeitos sistêmicos e aumentariam o risco de complicações por infecções respiratórias graves. Especificamente, na gravidez, o domínio do sistema T-helper 2 (Th2), que protege o feto, deixa a mãe vulnerável a infecções virais, que são mais efetivamente contidas pelo sistema Th1. A resposta imune à infecção por Covid-19 é a ativação paralela de mediadores pró-inflamatórios (Th1) e anti-inflamatórios (Th2), e isso pode não levar a uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias. Os dados relatados mostram que as mulheres que contraíram o vírus durante a gravidez apresentam sintomas semelhantes aos do restante da população, como pneumonia, febre, tosse, dispnéia, mal-estar geral, diarreia, mialgia e dor de garganta. Deve-se notar que aproximadamente 80% das infecções por Covid-19 são leves ou assintomáticas, 15% são moderadas e 5% são críticas.

PALAVRAS-CHAVE: Covid-19, coronavírus, gravidez, gestante, sistema imunológico, imunidade, neonato, biossegurança, transmissão vertical e horizontal.

ABSTRACT: Pregnancy implies a special immune condition, which allows fetal development and protects the host from pathogenic infections. Viral infections during pregnancy can alter the immune response and cause adverse effects on the fetus. In this context, the current Covid-19 pandemic has become a major health problem worldwide. It is questioned whether the immunological alterations that occur in normal pregnancy exacerbate the clinical manifestations of Covid-19 compared to other populations and what would be the results in neonates whose mothers were infected by the virus. The immune system protects the human body through cellular mechanisms, which fulfill specific processes against viral infections, responds through innate and acquired immunity with the help of B lymphocytes, helper T lymphocytes, cytotoxic T lymphocytes, regulatory T lymphocytes and Natural Killer (NK)). lymphocytes. The physiological and immunological changes that occur in a normal pregnancy have systemic effects and would increase the risk of complications from severe respiratory infections. Specifically, in pregnancy, dominance of the T-helper 2 (Th2) system, which protects the fetus, leaves the mother vulnerable to viral infections, which are more effectively contained by the Th1 system. The immune response to Covid-19 infection is parallel activation of pro-inflammatory (Th1) and anti-inflammatory (Th2) mediators, and this may not lead to a pro-inflammatory cytokine storm. The reported data show that women who contracted the virus during pregnancy have symptoms similar to those of the rest of the population, such as pneumonia, fever, cough, dyspnea, general malaise, diarrhea, myalgia and sore throat. It should be noted that approximately 80% of Covid-19 infections are mild or asymptomatic, 15% are moderate and 5% are critical.
KEYWORDS: Covid-19, coronavirus, pregnancy, pregnant woman, immune system, immunity, neonate, biosafety, vertical and horizontal transmission.

INTRODUÇÃO

O mundo vive atualmente uma situação difícil, sendo a infeção por SARS-CoV-2 ou Covid-19 a causadora da pandemia que afeta principalmente o sistema respiratório e por vezes causa lesões em vários órgãos, no entanto, o organismo procura naturalmente proteger-se através do reconhecimento de invasores onde as células do sistema imunológico agem assim que os patógenos atravessam as barreiras protetoras.

A primeira barreira ou linha de proteção é a imunidade inata, que é ativada imediatamente após a exposição ao patógeno e produz respostas rápidas.Os principais componentes dessa imunidade são barreiras físicas e químicas, células fagocíticas, células natural killer e proteínas sanguíneas.; por outro lado, a imunidade adquirida é estimulada após a exposição a agentes infecciosos e armazena a memória do tipo de agente que entrou no corpo para que o sistema imunológico reconheça e atue efetivamente em futuras exposições.

Aglomerados ou receber visitas de pessoas fora do círculo familiar, manter comunicação adequada e eficaz com o pessoal de saúde, com o objetivo de ser informado sobre todas as normas de biossegurança no atendimento à gestante, durante a gravidez, parto e puerpério para prevenir o contágio e transmissão de Covid-19, além de receber

educação sobre os cuidados e nutrição adequados dos recém-nascidos.

A questão da imunidade e gravidez é de grande interesse, isso porque não se estuda uma única vida, neste caso estamos falando de dois seres que podem ser acometidos simultaneamente por uma doença. Historicamente, mulheres grávidas têm sido mais severamente afetadas por surtos de origem infeccio, incluindo doenças respiratórias, em comparação com mulheres não grávidas de faixas etárias semelhantes. Isso foi descrito na pandemia de gripe de 1918, mais conhecida como “gripe espanhola”, na epidemia de gripe asiática de 1957-1958 e, mais recentemente, nas epidemias de H1N1 de 2009 e SARS (SARS-CoV) de 2003. é um coronavírus e compartilha 85% da sequência genômica com SARS-CoV-2). Em todas essas epidemias, as mulheres grávidas apresentaram alta taxa de letalidade, risco aumentado de internação em unidades de terapia intensiva, ventilação mecânica e outras complicações infecciosas. (1)

1 I MECANISMOS IMUNOLÓGICOS EM INFECÇÕES VIRAIS

As principais barreiras de interação entre o corpo e o meio ambiente são responsáveis pela proteção do organismo contra a invasão de patógenos, essas barreiras são a pele, os sistemas digestivo e respiratório, que são revestidos por epitélios contínuos que impedem a entrada de organismos nocivos do meio externo (2), se esses organismos como os vírus conseguem atravessar essa barreira, agem as células do sistema imunológico, que incluem linfócitos e células fagocitárias que estão no tecido linfóide, essas células, chamadas de linfócitos B, linfócitos Helper T, linfócitos T citotóxicos, linfócitos T reguladores e linfócitos Natural Killer (NK) (3), que juntos produzirão respostas defensivas às agressões internas ou externas ao nosso corpo.

Existem vários mecanismos imunológicos que apresentam características como; ser autolimitado e ter ausência de autorreatividade que permitirá ao organismo manter a homeostase, entre os mecanismos de defesa estão: Imunidade inata, que é a primeira barreira ou linha de proteção onde a resposta de defesa atua imediatamente quando exposto a patógenos e Imunidade Adquirida é a resposta que é gerada após a exposição ao patógeno, portanto, tem uma capacidade específica e armazena memória do tipo de agente que reentra no corpo e as células do sistema imunológico podem lutar rápida e eficazmente contra o patógeno .patógeno (4).

1.1 Imunopatogênese de vírus

Os vírus são pequenos agentes infecciosos cujo material genético está encerrado em uma capa protéica, chamada de capsídeo, porém, existem vírus que também possuem uma membrana lipídica, estes últimos são chamados de vírus envelopados, de onde picos de glicoproteína projetam-se do envelope, essas estruturas são melhor vistas na Figura 1 (5).

Os antígenos mais importantes para induzir uma resposta imune são as proteínas do capsídeo para vírus nus e as glicoproteínas para vírus envelopados. Os vírus replicam apenas em células vivas, e o genoma do vírus contém as informações necessárias para comandar e dirigir o ácido nucleico celular do hospedeiro e a maquinaria de síntese de proteínas. Infectando uma ampla variedade de populações de células, através de moléculas normais da superfície celular, como receptores, para entrar nas células. Uma vez dentro da célula, o hospedeiro infectado libera o ácido nucléico do vírus e ocorre a transcrição, síntese de proteínas e replicação do genoma viral, produzindo novas partículas virais que são montadas e liberadas, infectando novas células. Como resultado dessa replicação intracelular, o dano tecidual e a doença podem ocorrer por diferentes mecanismos, dificultando a síntese proteica celular normal, causando lesão celular e, finalmente, morte celular (5).

O destino de qualquer infecção viral é atingir os órgãos-alvo, os mesmos que possuem receptores para os diferentes vírus e causam manifestações características da infecção. Onde a interação dos diferentes fatores leva a infecções virais com diferentes formas de apresentação. (5)

1.2 Imunidade inata a infecções virais

São as células hospedeiras que reconhecem a invasão do vírus e através do seu reconhecimento criarão fortes respostas antivirais.A primeira resposta aos vírus é a imunidade inata, que reconhece os componentes virais através dos Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRR) (9).

Os Receptores de Reconhecimento de Padrão (PRR) do hospedeiro são aqueles que detectam componentes virais como seu DNA genômico, fita simples, fita dupla, com extremidades 5'-trifosfato e proteínas virais, sabe-se que existem três PRRs que participam no reconhecimento de componentes específicos de vírus presentes em células imunes inatas como:

- Receptores Toll-like (TLR)
- Receptores tipo I induzíveis por ácido retinóico (RLR) (RIG-I)
- Receptores do tipo NOD (NLR)

Na detecção de componentes virais por receptores semelhantes a I (RIG-I) (RLR) e receptores semelhantes a Toll (TLR) induzíveis por ácido retinóico em células imunes, eles ativam uma cascata de sinalização intracelular e isso leva à secreção de componentes virais citocinas como os interferons tipo I (Figura 1.2 A), cuja função é inibir a replicação viral e as quimiocinas pró-inflamatórias que são produzidas durante a reação imune ou inflamatória e servem para mobilizar as defesas do organismo, destacando-se as subfamílias CC, CXC e CX3C que influenciam o aumento de coestimuladores como CD40, CD80 e CD89, que são essenciais para ativar células T que levam a reações imunes adquiridas (9).

Os interferons tipo I (IFN tipo I) ativam vias de sinalização intracelular e regulam a expressão de um conjunto de genes (Figura 1.2 B) como a proteína quinase R, que é uma proteína de resposta de RNA de fita dupla que contribui para responder ativamente ao estresse celular e resposta, participa de mecanismos de defesa antivirais induzidos por interferons e 2'5'-oligoadenilato sintase, que é uma enzima que tem a capacidade de sintetizar oligômeros de adenina presentes em ácidos na presença de ATP nucleico, é um intermediário na replicação do vírus genoma através da ativação de uma endonuclease que degrada o mRNA viral, estará envolvido na eliminação de componentes virais de células infectadas por apoptose e conferindo resistência a infecções virais em células que não estão infectadas (9).

1.3 Imunidade adaptativa contra vírus

É mediada por anticorpos, que bloqueiam a fixação e entrada do vírus nas células hospedeiras, e por citotóxicos, que eliminam a infecção, matando as células infectadas (Figura 2B). Os anticorpos mais efetivos são aqueles de alta afinidade produzidos em reações que ocorrem nos centros germinativos dependentes de T e são efetivos contra vírus apenas durante o estágio extracelular da vida desses micróbios (10).

A importância da imunidade humoral na defesa contra infecções virais é apoiada pela observação de que a resistência a um determinado vírus, induzida por infecção ou vacinação, é frequentemente específica para aquele tipo de vírus sorológico (definido por anticorpo). Um exemplo é o vírus influenza, no qual a exposição a um sorotipo não confere resistência a outros sorotipos do vírus. Os anticorpos neutralizantes bloqueiam a infecção viral das células e a propagação do vírus de uma célula para outra, mas uma vez que o vírus entra nas células e começa a se replicar dentro delas, fica inacessível aos anticorpos. Portanto, a imunidade humoral induzida por infecção prévia ou vacinação é capaz de proteger os indivíduos da infecção viral, mas não pode erradicar a infecção estabelecida por si só (10).

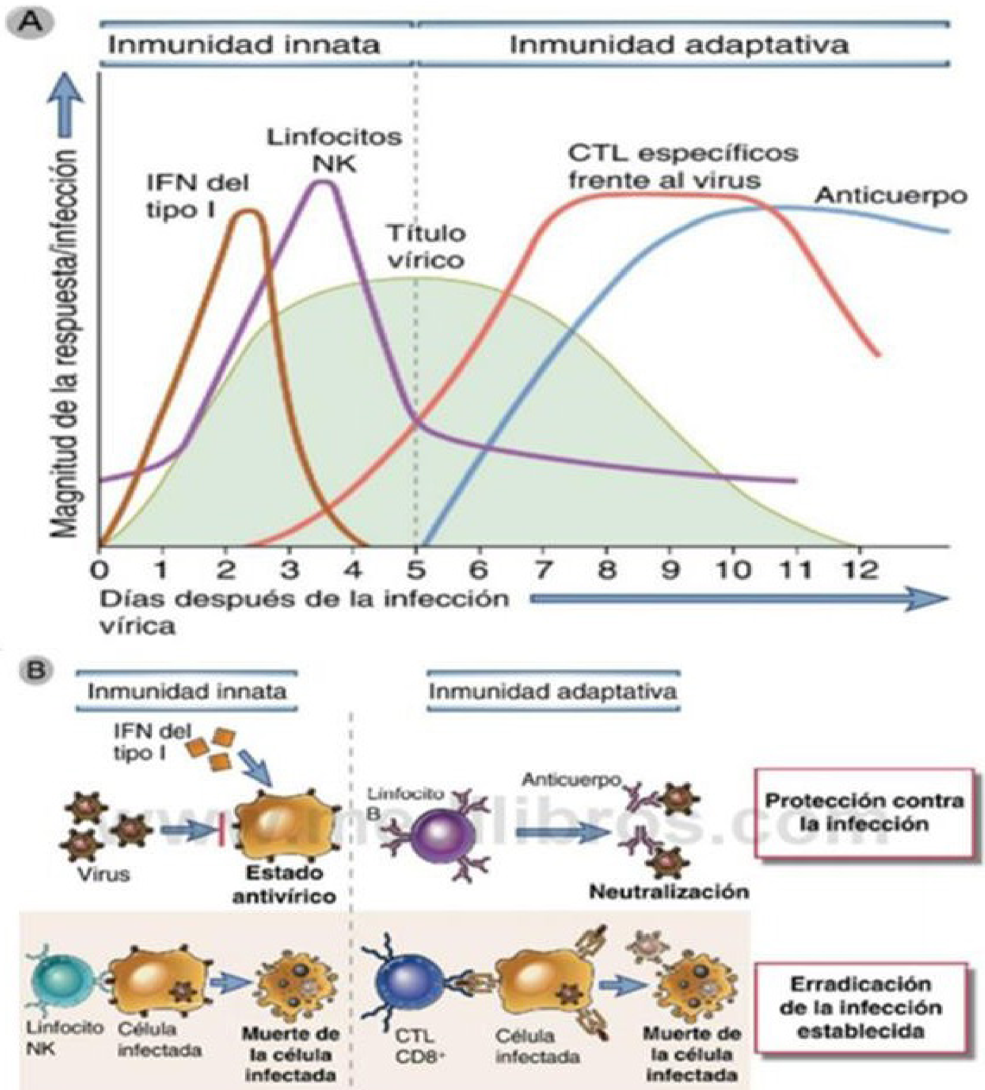


Figura 1. (11) Respostas imunes inata e adaptativa contra vírus. A. Cinética das respostas imunes inatas e adaptativas à infecção viral. B. Mecanismos pelos quais as imunidades inata e adaptativa previnem e erradicam infecções virais. A imunidade inata é mediada pelos interferons tipo I, que previnem a infecção, e pelas células NK, que matam as células infectadas. A autoimunidade adaptativa é mediada por anticorpos e CTL, que bloqueiam a infecção e matam as células infectadas, respectivamente.

● Os vírus podem alterar seus antígenos e, assim, deixar de ser alvos de respostas imunes. Os principais mecanismos de variação antigênica são as mutações pontuais e o embaralhamento do genoma do RNA, o embaralhamento dos genes virais dando origem a grandes mudanças na estrutura antigênica, criando vírus distintos. Devido à variação antigênica, um vírus pode se tornar resistente à imunidade gerada pela população (12).

● Alguns vírus inibem a apresentação de antígenos proteicos citosólicos associados ao MHC de classe I. A inibição e a apresentação do antígeno bloqueiam a montagem e a expressão de moléculas estáveis do MHC de classe I e amostras de peptídeos virais. Como resultado, as células infectadas por tais vírus não podem ser reconhecidas ou mortas por CTLs CD8+ (12).

● Alguns vírus produzem moléculas que inibem a resposta imune, proteínas de ligação a citocinas secretadas podem atuar como antagonistas competitivos de citocinas (12).

● Algumas infecções virais crônicas estão associadas à falha nas respostas CTL, permitindo que os vírus persistam. Em certas doenças, os vírus podem ter evoluído para explorar os mecanismos normais de regulação imune e ativar essas vias de linfócitos T, e isso é conhecido como exaustão (12).

● O vírus pode infectar e matar ou inativar células T imunocompetentes enquanto continua a infectar e matar células CD4+ (12).

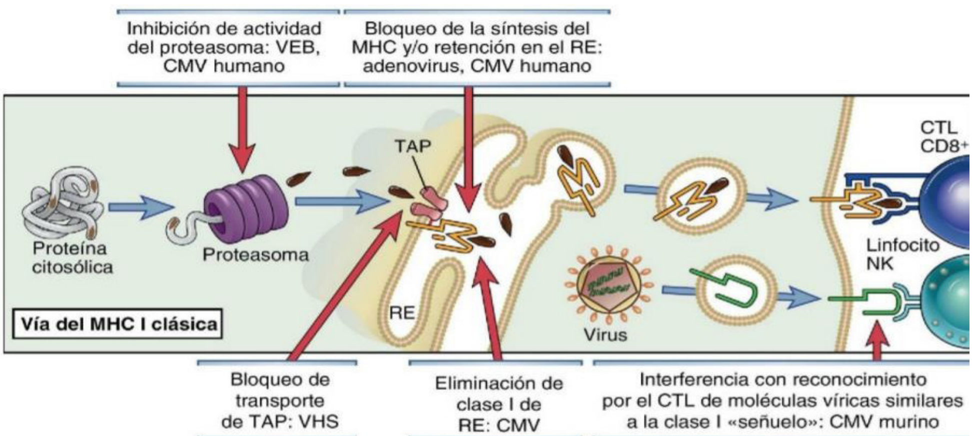


Figura 2. (13) Mecanismos pelos quais os vírus inibem o processamento e apresentação de antígenos. A via de apresentação do antígeno associado ao MHC classe I é mostrada, com exemplos de vírus que bloqueiam diferentes etapas dessa via. Além de interferir no reconhecimento pelos linfócitos T CD8; alguns vírus produzem moléculas “chamariz” do MHC que se ligam a receptores inibitórios nas células NK.

A gestante não é realmente uma pessoa imunocomprometida, mas é sabido que as adaptações fisiológicas pelas quais ela passa a predispõem a uma maior “suscetibilidade” a patógenos intracelulares, especialmente vírus, (19), o viés da gravidez para o predomínio do T O sistema -helper 2 (Th2), que protege o feto, deixa a mãe vulnerável a infecções virais, que são mais eficazmente contidas pelo sistema Th1 (20).

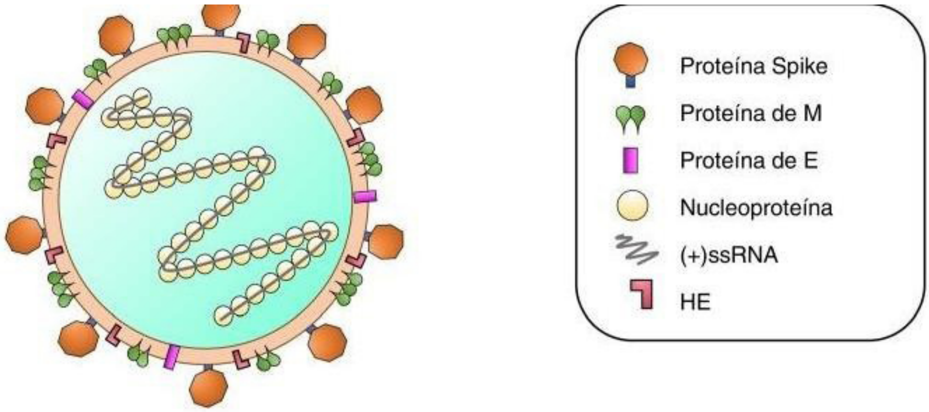


Figure 3 . SARS CoV-2 e proteínas.

Durante a gravidez, alterações fisiológicas e imunológicas podem ser fatores que determinam a evolução da infecção por Covid-19. O vírus SARS-CoV-2 é formado por uma única fita de RNA com polaridade positiva, sequências gênicas e distribuição de adenina, citosina, guanina e timina. (21).

Possui uma cápsula que contém em sua membrana lipídica uma série de proteínas, a proteína M, e nas espigas uma proteína chamada S, que favorece a fusão com o receptor de membrana através do qual invade o hospedeiro (ocorre principalmente no trato respiratório com maior expressão no pneumócito).

O vírus invade a célula, libera o nucleocapsídeo com a proteína S e o DNA com a proteína L, inicia sua replicação até ferir a célula hospedeira, que se rompe e libera mais vírus infectantes. (22)

A resposta imune à infecção por SARS-CoV-2 é a ativação paralela de mediadores pró-inflamatórios (Th1) e anti-inflamatórios (Th2), e isso pode não levar a uma profunda tempestade de citocinas pró-inflamatórias em mulheres grávidas que já têm Imunidade Th2 (22).

A imunidade celular a esse vírus é limitada antes de invadir a célula, pois a IgA não reconhece o vírus como antígeno, assim como o macrófago alveolar, barreiras físicas como cílios, muco e pH também não são eficientes. Quando o vírus invade a célula, há o reconhecimento de um antígeno inespecífico pelos linfócitos NK, que liberam interferon gama, iniciando a resposta inflamatória severa e inespecífica e, por sua vez, os IL são liberados: 1a e b, 6-8 , e o TNF, toda a resposta imune, desenvolverá os sintomas gerais, e a resposta local é a lesão alveolar que leva ao seu colapso (22).

Em idade precoce, o sistema imunológico possui maior quantidade de IL-10 (anti-inflamatório), sua diminuição desencadeia uma tempestade inflamatória, responsável pela resposta exagerada do hospedeiro, e o impede de distinguir entre o vírus e a célula hospedeira (22).

O estado imunitário da grávida sofrerá alterações que lhe permitirão adaptar-se à gravidez:

1. Um estado pró-inflamatório nos estágios iniciais da gravidez, para ajudar na implantação e na placentação.
2. Um estado anti-inflamatório para o resto da gravidez, para ajudar no crescimento fetal durante o segundo trimestre.
3. Estado pró-inflamatório na preparação para o trabalho de parto e pós-parto.

Prováveis efeitos adversos que ocorrem em gestantes expostas ao Covid-19

As gestantes são acometidas desproporcionalmente por doenças respiratórias, e o organismo da gestante é exposto a adaptações fisiológicas que durante a gestação a predispõem a maior suscetibilidade a patógenos intracelulares, principalmente vírus, bactérias e parasitas, que estão associados ao aumento da morbidade infecciosa e altas taxas de mortalidade materna. Aproximadamente 80% das infecções por Covid-19 são leves ou assintomáticas; 15% são graves e requerem oxigênio suplementar e 5% são críticos que requerem ventilação mecânica (25). Existem dados limitados sobre os resultados após a infecção por Covid-19, durante a gravidez, e nenhuma evidência de que as mulheres grávidas elas correm maior risco de doença grave em comparação com mulheres não grávidas devido a alterações nas respostas imunes. Além disso, sabe-se que as alterações sofridas pelo corpo e pelo sistema imunológico das gestantes são seriamente afetadas por algumas infecções respiratórias (26).

Os sintomas mais comuns da infecção por coronavírus durante a gravidez são pneumonia, febre, tosse, dispneia, mal-estar geral, diarreia, mialgia e dor de garganta. As alterações laboratoriais incluem linfopenia, leucopenia e aumento da PCR. As complicações incluem pneumonia grave, síndrome do desconforto respiratório agudo, anormalidades cardíacas e superinfecção respiratória (27). A admissão em terapia intensiva é comum, pois a infecção por Covid-19 aumenta o risco de resultados obstétricos e fetais adversos. No entanto, recomenda-se continuar com todas as medidas de precaução e medidas de higiene, para proteger contra o Covid-19 (27).

As complicações que podem surgir na gestante devem ser identificadas e tratadas rapidamente, devendo ser considerada a existência de possíveis comorbidades, tais como: Hipertensão Arterial ou Diabetes Pré-Gestacional, doenças cardiopulmonares e renais, imunossupressão (transplantes, infecção por HIV <350 CD4, tratamentos imunossupressores ou tratamento com corticosteroides equivalentes a > 20 mg de prednisona por > 2 semanas) (28).

Não foram encontradas diferenças significativas entre as grávidas com Covid-19 e as que não têm, em relação ao aparecimento de complicações como pré-eclâmpsia grave,

diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, sofrimento fetal, líquido amniótico meconial, prematuridade nascimento ou asfixia neonatal (29).

As mulheres grávidas apresentam alterações nos sistemas cardiorrespiratório e imunológico que ocorrem como um componente normal, mas aumentam a suscetibilidade das mulheres a infecções graves e comprometimento hipóxico, portanto, pode-se especular que as infecções por SARS-CoV-2 têm maior probabilidade de causar hipóxia materna ou necessidades aumentadas de oxigênio (30). Eles também são suscetíveis a pneumonia e trabalho de parto prematuro antes de <37 e 34 semanas de gestação, se a causa é iatrogênica ou relacionada à infecção é desconhecida, restrição de crescimento intrauterino e o risco de aborto espontâneo no início da gravidez pode aumentar (31). Os sintomas clínicos das mulheres grávidas são atípico em comparação com mulheres não grávidas e isso cria dificuldades na detecção precoce do vírus. As taxas de cesariana são muito mais altas do que na população geral de grávidas e por causas ainda desconhecidas (32).

Por outro lado, o aumento do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) durante a gravidez pode aumentar o risco de infecção por SARS-CoV-2. Quando o vírus se liga à enzima conversora de angiotensina 2, pode aumentar a angiotensina II, promovendo vasoconstrição, que pode piorar a disfunção vascular (33); Com os dados encontrados até agora, não há risco aumentado de perda gestacional, nem de ruptura prematura de membranas, nem de pré-eclâmpsia. Por outro lado, não há evidências firmes de transmissão vertical durante a gravidez e pós-parto. No entanto, toda gestante deve ser considerada de alto risco, principalmente no segundo trimestre, devido à alteração da resposta imunológica produzida pela gravidez (34).

Trastornos de la coagulación: Debido al brote actual de Covid-19, los resultados en las mujeres embarazadas se encuentran gravemente comprometidas en el estado de su respuesta, varios médicos han observado resultados en pruebas de laboratorio como son el aumento de los valores de los dímeros D (fragmento de proteína cuando un coágulo de sangre que se disuelve), aumento de fibrinógeno, trombocitopenia y alteraciones en los tiempos de protrombina, causando de tal manera una respuesta inflamatoria exagerada, que ahora comúnmente es llamada tormenta de citocinas. Esta respuesta inflamatoria parece ser proporcional a la gravedad de la enfermedad, como se muestra en pacientes que presentan Covid-19. Estas alteraciones en la coagulación juegan un papel patológico directo, provocando trombos (micro y macro) en varios órganos reduciendo el flujo sanguíneo de los capilares y agravar la lesión local. Es probable que estos fenómenos también se produzcan en los pulmones, el corazón, el cerebro y los riñones y provoquen insuficiencia orgánica múltiple e incluso la muerte (35).

Possíveis consequências no neonato da exposição ao Covid-19

A resposta imune do neonato é imatura, por isso esse período é considerado de alto risco; isso poderia expor o recém-nascido a uma disfunção imunológica e a uma resposta inflamatória que ocorre em mulheres grávidas, o que poderia alterar a função das células fetais (36).

Alguns estudos foram realizados onde o recém-nascido apresenta sintomas e dá positivo para Covid.19, entre esses estudos podemos citar os seguintes:

No estudo de Wissam Shalish e Guilherme Sant'Anna, estão expostos 217 resultados de recém-nascidos de mães com Covid-19 positivo, 210, ou seja, 95% foram negativos para o vírus ou não foram avaliados por não apresentarem complicações. Dos sete bebês restantes, três tiveram resultados de teste duvidosos e quatro tiveram resultados positivos (37).

No entanto, uma vez que os quatro bebês só foram diagnosticados entre 36 e 48 horas após o nascimento usando a reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa quantitativa (RT-PCR), é difícil determinar se essas infecções foram adquiridas no útero ou após o nascimento (37).

No primeiro caso, um bebê a termo nascido de parto normal de mãe com Covid-19 confirmada teve evolução pós-natal favorável, exceto pela presença de linfopenia leve e enzimas hepáticas levemente elevadas. Os testes à Covid-19 deram positivo às 36 horas de vida, mas não foi necessário suporte respiratório durante o internamento. No segundo e terceiro casos, dois bebês nascidos a termo com parto sem intercorrências desenvolveram febre e letargia no segundo dia de vida e seu RT-PCR foi positivo aproximadamente 48 horas após o nascimento. Ambos os bebês melhoraram rapidamente e não necessitaram de suporte respiratório. No último caso, um bebê prematuro de 31 semanas de gestação, nascido por cesariana devido a sofrimento fetal, apresentou escores de Apgar baixos, desenvolveu síndrome do desconforto respiratório que requer suporte não invasivo e, posteriormente, desenvolveu bacteremia e coagulopatia. Os testes de Covid-19 também foram positivos aproximadamente 48 horas após o nascimento (37).

Num outro estudo realizado por Lopes, Carvalho e Oliveira, foram analisados 598 recém-nascidos, destes 493 foram avaliados para Covid-19, dos quais 9 recém-nascidos testaram positivo para a doença, 3 testaram positivo logo após o parto mas 24 horas depois testaram positivo para a doença negativa; uma gestante deu à luz um recém-nascido por via vaginal, mas apesar da mãe usar EPI adequado durante o trabalho de parto, o recém-nascido testou positivo, 2 recém-nascidos testaram positivo após serem amamentados por suas mães sem máscara; 1 recém-nascido testou positivo 36h após o parto e 2 recém-nascidos testaram positivo 16h e 53h após o parto (38).

Além disso, 101 recém-nascidos eram prematuros e 28 com baixo peso ao nascer (<2.500), dez mortes neonatais e um aborto espontâneo foram relatados. Também foram

avaliadas 54 amostras de placenta nas quais não foram encontradas evidências da doença. Da mesma forma, em alguns dos recém-nascidos, foram relatados casos de doenças respiratórias, escores de Apgar com pontuação inferior a 7 e pneumonia leve. No entanto, todos os bebês que testaram positivo para a infecção tiveram uma recuperação completa e rápida (38).

Foram encontradas 33 publicações revisadas por Pérez, Gómez e Llorca, que se referem a 553 gestantes e 456 partos em que os recém-nascidos apresentaram prematuridade em 86 de 385, sofrimento fetal em 6 de 56, aborto ou morte fetal tardia em 11 de 245 , asfixia neonatal em 6 de 236; da mesma forma, a internação em UTI foi necessária para 82 dos 214 recém-nascidos. Apenas uma morte neonatal de um total de 257 foi relatada e 13 neonatos de um total de 381 foram relatados como tendo COVID-19 (39).

Em outro estudo de Gillian A. Ryan, Nikhil C. Purandare, Fionnuala M. McAuliffe, de seis bebês que nasceram por via vaginal de mães com pneumonia por Covid-19, mostrou que dois dos recém-nascidos testaram positivo para o vírus dois dias após o nascimento, apesar precauções tomadas para prevenir a infecção; portanto, o parto vaginal foi associado a um risco muito baixo de transmissão intraparto. Mais pesquisas são necessárias para determinar o impacto do vírus em bebês durante a gravidez e após o parto (40).

CONCLUSÕES

A gestante com Covid-19 apresenta um estado de defesa imunológica particular. Alterações fisiológicas e imunológicas são componentes normais que se desenvolvem em uma gestante saudável. Quando exposta ao Covid-19, podem ocorrer alterações que aumentam o risco na gestante de apresentar infecções respiratórias, alterações do sistema cardiovascular causando maior perigo para o bem-estar da mãe e do feto, da mesma forma apresentando alterações na coagulação e falência de múltiplos órgãos. Com os dados encontrados até o momento, não há risco aumentado de apresentar perda gestacional, ruptura prematura de membranas ou pré-eclâmpsia.

A resposta imune à infecção por Covid-19 é dada por mediadores pró-inflamatórios: linfócitos T helper 1 (Th1) e mediadores anti-inflamatórios: linfócitos T helper 2 (Th2). Quando o Covid-19 invade a célula há o reconhecimento de um antígeno inespecífico pelos linfócitos Natural Killer (NK), estes liberam interferon, Interleucina (IL): 1a e b, 6 - 8 e Fator de Necrose Tumoral (TNF), toda a resposta imune desenvolverá sintomas gerais, inflamação e lesão alveolar resposta. O estado anti-inflamatório são as células T helper 2 (Th2) e as células T reguladoras (Tg). O efeito anti-inflamatório pode exercer um efeito protetor e a doença causada pela Covid-19 pode ser menos grave nessa população.

Cerca de 80% das infecções por Covid-19 são leves ou assintomáticas, 15% são graves e requerem oxigênio suplementar e 5% são críticas que requerem ventilação

mecânica. As infecções por Covid-19 apresentam manifestações clínicas em gestantes como febre, tosse, dispneia, mal-estar, diarreia, mialgia, dor de garganta e pneumonia, podendo levar a complicações clínicas mais graves como hipóxia materna, síndrome do desconforto respiratório. alterações, superinfecção respiratória e alterações da coagulação causando trombos em vários órgãos reduzindo o fluxo sanguíneo dos capilares agravando a lesão local, da mesma forma na falência orgânica os pulmões, coração, cérebro e rins são afetados, chegando até a morte. Antes das semanas 34 e 37 de gestação, as mães são suscetíveis a pneumonia e trabalho de parto prematuro, não se sabe se a causa está diretamente relacionada à infecção, restrição de crescimento intrauterino e o risco de aborto espontâneo no início da gravidez pode aumentar .

Dos estudos revisados, 493 produtos neonatos de uma gravidez em contato com Covid-19, apenas 9 testaram positivo; dos quais 3 foram detectados imediatamente após o parto, 1 foi detectado apesar da mãe usar equipamento de proteção individual durante o parto, 2 após serem amamentados pelas mães sem máscara, 1 recém-nascido foi detectado 36h após o parto e 2 recém-nascidos detectados 16 a 57h após parto, onde foram encontradas diferentes sequelas como linfopenia leve, enzimas hepáticas ligeiramente elevadas, doenças respiratórias, Apgar com pontuação menor que 7, pneumonia leve, morte de recém-nascidos nos casos mais graves, porém, todos os bebês que testaram positivo para a infecção fez uma recuperação completa e rápida. Em outros estudos revisados, 217 resultados de recém-nascidos de mães com Covid-19 positivo, dos quais 95% são 210 neonatos tiveram resultado negativo ou não foram testados por não apresentarem complicações. Da mesma forma, existem estudos em que pacientes são positivos para Covid-19 e seus bebês apresentam resultados negativos.

RECOMENDAÇÕES

- É fundamental que a gestante tenha um funcionamento adequado do sistema imunológico, levando em consideração a importância da relação que existe entre vírus-hospedeiro-doença, pois isso determina se um vírus tem a capacidade necessária para causar infecção no hospedeiro e assim produzir ou não a doença.
- O reconhecimento precoce da doença é aconselhável para fornecer tratamento imediato em pacientes grávidas graves com Covid-19 e naquelas com comorbidades como: hipertensão arterial, diabetes pré-gestacional, doenças cardiopulmonares, renais ou imunossupressoras, pois aumentam significativamente as complicações na gravidez , por isso é recomendado seguir todas as medidas de biossegurança para evitar a transmissão vertical.
- Deve-se levar em conta que, por se tratar do Covid-19, um vírus de surgimento recente, com poucos estudos realizados, os efeitos descritos na gestante durante esta investigação podem ser afirmados ou variados, da mesma forma que as evidências são escassos quanto aos possíveis efeitos adversos no recém-nascido,

porém é aconselhável que os pais mantenham uma boa comunicação com o pessoal de saúde para que possam receber informações e conselhos constantes sobre os cuidados e alimentação correta do recém-nascido, lembrando-se de não expor a criança a locais públicos e manter rígidos padrões de segurança no contato com o recém-nascido, pois ele possui um sistema imunológico imaturo.

REFERÊNCIAS

1. F A. Scielo. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://scielo.coincyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717- 75262020000200110&Ing=es.

2. Perez M YPLCGAPI. Medisur. [Online].; 2016 [cited 2020 Agosto 05. Available from: http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3414/2147.

3. Solla S MH. In biológicas Cpi, editor. Inmunologia de Rojas Decimo. Medellín: 17; 2015. p. 3-5.

4. A C. Universidad Técnica de Machala. In Jorge M, editor. Inmunologia Basica y Clinica. Machala: Utmach; 2015. p. 45-48.

5. Reyes E ROTR. Revista Electrónica. [Online].; 2015 [cited 2020 Agosto 04. Available from: http://www.ltu.sld.cu/revista/index.php/revista/article/view/362.

6. Collao X FN. Patogenia de las Infecciones Virales I. [Online].; 2019 [cited 2020 Agosto 05. Available from: https://www.researchgate.net/publication/336350531_Patogenia_de_las_infecciones_virales_I.

7. Collao X FN. Patogenia de Infecciones Virales II. [Online].; 2019 [cited 2020 Agosto 05. Available from: https://www.researchgate.net/publication/336350304_Patogenia_de_la_Infecciones

_Virales_II.

8. Jawetz MyA. Propiedades generales de los virus. In Jawetz MyA. Microbiología médica. 27th ed. México; 2017. p. 398.

9. S AOyS. In S AOyS. Inmunidad innata a la infeccion por virus.; 2017. p. 19.

10. Abbas A LAPS. In Abbas A LAPS. Inmunologia Celular y Molecular. España: Elseiver; 2015. p. 363-364.

11. Abbas A LAPS. Inmunidad frente a los virus. In Abbas A LAPS. Inmunología celular y molecular. Novena ed. Barcelona; 2018. p. 362.

12. Abbas A LAPS. Evasión inmunitaria por parte de los virus. In LAPS AA. Inmunologia Celular y Molecular. Novena ed. España; 2018. p. 365.

13. Abbas A LAPS. Inmunidad frente a virus. In Abbas A LAPS. Inmunología celular y molecular. Novena ed. Barcelona; 2018. p. 365.

14. Abbas A LAPS. Diferenciación y funciones de los Linfocitos T Efectores CD8. In Abbas A LAPS. Inmunología celular y molecular. Octava ed.; 2015. p. 234.

15. D S. Un analisis de 38 mujeres embarazadas con COVID, sus bebes recien nacidos y la transmision materno fetal del SARS-COV 2. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2020-0901-SA.

16. A H. Celulas colaboradoras Th1, Th2, Th17 y reguladoras Treg, Th3, NKT en la artritis reumatoide. [Online].; 2009 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.reumatologiaclinica.org/es-celulas-colaboradoras-th1-th2-th17-- articulo-S1699258X09000345.

17. M S. In M S. Dinamica de la diferenciacion de celulas Th. modelacion con rede booleanas. Mexico; 2011. p. 90.

18. Hernandez A. Celulas colaboradoras Th1, Th2, Th17 y reguladoras Treg, Th3, NKT en la artritis reumatoide. [Online].; 2009 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.reumatologiaclinica.org/es-celulas-colaboradoras-th1-th2-th17-- articulo-S1699258X09000345.

19. A G. Embarazo en paciente COVID-19. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-embarazo-paciente- covid-19-315.

20. Y B. ¿Que factores protectores inmunologicos y hormonales reducen el riesgo de muertes relacionadas con Covid-19 en mujeres embarazadas? [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165037820301017.

21. Marañon T MKP,VD. Covid-19 y embarazo. Una aproximacion en tiempos de pandemia. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3121.

22. Herrera M AJRMBJMC. Embarazo e infeccion por coronavirus. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.flasog.org/static/COVID- 19/FIMMF.pdf.

23. Marañon T MKP,VD. Covid - 19 y embarazo. Una aproximacion en tiempos de pandemia. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3121.

24. Abbas A LAPS. Principales Características de algunas células CD. In Abbas A LAPS. Inmunología celular y molecular. España: Elsevier; 2015. p. 495-497.

25. Dashraath P WJXMMLLSBACMMCLL. Enfermedad por coronavirus 2019 pandemia y embarazo. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270569/.

26. Cuadrado F FCONTAIMAJPLYE. Recomendaciones para los profesionales de la salud para el manejo y cuidado de la salud de las mujeres durante el embarazo, parto, puerperio, periodo de lactancia, anticoncepcion y recien nacidos en caso de sospecha o confirmacion de diagnostico de covid. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp- content/uploads/2020/07/Recomendaciones-para-manejo-de-mujeres- embarazadas_2020.pdf.

27. Garcia C MVGMCJ. Enfermedad infecciosa por coronavirus en la mujer mebarazada y el neonato: impacto clinico y recomendaciones. [Online].; 2019 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.enfermeria21.com/revistas/metas/articulo/81597/.

28. DU HCSJd. Protocolo: Coronavirus y Gestacion. [Online].; 21 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.sefertilidad.net/docs/covid19/Coronavirus(COVID- 19)%20y%20embarazo.pdf.

29. Schwartz D. Un analisis de 38 mujeres embarazadas con COVID, sus bebes recien nacidos y la transmision materno fetal del SARS-COV 2. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2020-0901-SA.

30. P D. Enfermedad por coronavirus 2019 pandemia y embarazo. [Online]. [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270569/.

31. Verma S CEMI. El SARS-COV 2 y el embarazo:¿Un enemigo invisible? [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404619/.

32. Zaigham M AO. Resultados maternos y perinatales con COVID-19: Una revision sistemica de 108 embarazos. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aogs.13867.

33. Narang K EEIE. Infccion por SARS-COV 2 y COVID-19 durante el embarazo: Una revision Multidisciplinaria. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(20)30516-4/fulltext.

34. Delgado J SAOAFBCME. Manejo de la mujer embarazada y el recien nacido con Covid-19. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov- China/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf.

35. Benhamou D KHDA. Cambios en la coagulacion y riesgo tromboembolico en pacientes obtetricas con COVID-19. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211649/.

36. Torres J ABPMRM. Infeccion por el virus SARS-COV 2 y sus consecuencias en embarazadas y recien nacidos. Revista Cubana de Pediatria. 2020;(92): p. 1-14.

37. Shalish W MPKMSGLS. Covid-19 y cuidado respiratorio neonatal:evidencia actual y enfoque practico. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356086/.

38. Lopes A FHBLSGSEWEADCACIFI. Efecto de la infeccion por COVID-19 durnte el embarazo y pronostico neonatal: ¿Cual es la evidencia? [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313049/#B35-ijerph-17-04176.

39. Perez C GASTLJ. Infeccion por Sars-Cov 2 en el embarazo y posibilidad de transmision al neonato: Una revision sistematica. Medicina de familia. 2020 Agosto; 46: p. 40-47.

40. Ryan G PNMFHMPC. Actualizacion clinica sobre covid-19 en el embarazo: un articulo de revision. Obstetrics and Ginecology. 2020 Junio 04; 46(8): p. 1235-1245.

41. Torres J ABPMRM. Infeccion por el virus SARS-COV 2 y sus consecuencias en embarazadas y recien nacidos. Revista Cubana de Pediatria. 2020;(92): p. 1-14.

42. Zhang L DLYJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Sars-cov 2) infection during late pregnacy: a report of 18 patients from Wuhan, China. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-03026-3.

CAPÍTULO 3

HPV E O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIA DO COLO DO ÚTERO: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Data de aceite: 30/08/2023

Alison José da Silva
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/1305923503701542

Ana Vitoria Ferreira dos Santos
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/8476521905791954

Anna Carolina Lopes de Lira
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/4634584549312866

Brenda Ketilim Lucas de Lima
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE
http://lattes.cnpq.br/2240483841106443

Cecília Lourena Olímpia Aragão da Cunha
Univeridade Estácio
Recife – PE
http://lattes.cnpq.br/6462403347434381

Rafaella do Nascimento Reis
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE
http://lattes.cnpq.br/6166068476069522

Jadyel Sherdele Guedes do Nascimento
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife-PE
http://lattes.cnpq.br/2141122675330128

Juliana Oliveira Lopes Barbosa
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife-PE
http://lattes.cnpq.br/2169958313198609

Juliana Kawabata de Morais Bastos
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE
http://lattes.cnpq.br/9923371441034547

Rafaela de Lima Gomes
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE
https://lattes.cnpq.br/8503292445282518

Taynná Maria da Silva
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE
http://lattes.cnpq.br/4939608440119071

Vitória Samara Santana de Melo
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia, Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/7364712610360682

Carina Scanoni Maia
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/6641822183729737

Juliana Pinto de Medeiros
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/1811417533736026

Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Bioquímica
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/2277531357576466

Bruno Mendes Tenório
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/2568954970915532

Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenório
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/647596071148840006

RESUMO: Objetivo: Evidenciar a incidência do HPV e suas repercussões no colo do útero, destacando as causas e consequências relacionadas à doença. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa em revisão sistêmica nos bancos de dados Scielo, Lilacs, Bireme e PubMed, os critérios de inclusão foram artigos datados entre 2013-2023 e que falassem sobre HPV e câncer de colo de útero. **Revisão Bibliográfica:** O papilomavírus humano (HPV) é um vírus com DNA circular da família do papilomavírus, cujo genoma tem 8 genes codificadores de proteínas, que podem infectar as células basais do epitélio cutâneo e mucoso. Caso essa infecção perdure e haja progressão das lesões ocasionadas pelo microrganismo, pode causar o câncer de colo de útero. **Conclusão:** Conclui-se que a população de adultos ativos participante deste estudo possui conhecimento inadequado sobre alimentos funcionais, os quais não estão incluídos em sua alimentação habitual.
PALAVRAS-CHAVE: HPV; Neoplasia; Colo de útero; Carcinoma cervical.

HPV AND THE DEVELOPMENT OF CERVICAL NEOPLASIA: A LITERARY REVIEW

ABSTRACT: Objective: To show the incidence of HPV and its repercussions on the cervix, highlighting the causes and consequences related to the disease. **Methods:** This is a systematic review research in the Scielo, Lilacs, Bireme and PubMed databases, the inclusion criteria were articles dated between 2013-2023 and that talk about HPV and cervical cancer.

Bibliographic Review: The human papillomavirus (HPV) is a virus with circular DNA of the papillomavirus family, whose genome has 8 protein-coding genes that can infect the basal cells of the cutaneous and mucosal epithelium. If this infection lasts and there is progression of the lesions caused by the microorganism, it can cause cervical cancer. **Conclusion:** It is concluded that the population of active adults participating in this study has inadequate knowledge about functional foods, which are not included in their usual diet.
KEYWORDS: HPV; Neoplasm; cervix; Cervical carcinoma.

INTRODUÇÃO

A cérvix é uma porção cilíndrica do útero que apresenta uma pequena dilatação e apresenta cerca de 2 a 4 cm de comprimento (BERNARDES, 2011). Essa pequena estrutura é o limite inferior do útero e superior da vagina, estando a cerca de 90° da extremidade inferior da vagina. Com relação à constituição, o colo uterino é caracterizado quase completamente por tecido conjuntivo rico em colágeno com uma pequena porcentagem de musculatura lisa (BALTAZAR; BARROS, 2014). De modo que o colo do útero pode ser dividido em colo intravaginal, composta por projeções da parede da vagina, uma porção supravaginal, circundada por projeções do fórnice vaginal e o óstio que conecta o útero ao canal vaginal (ARAGÃO; GUERRA, 2018).

Assim como as outras estruturas do sistema reprodutor feminino, o colo do útero também é acometido por várias patologias. Algumas dessas enfermidades ainda são pouco conhecidas, como é o caso dos Pecomas que são afecções pouco recorrentes no colo uterino, estando mais presentes no trato gastrointestinal e em outras partes do corpo, já no trato reprodutor feminino estão geralmente associados ao corpo uterino (LOMBARDI et al., 2021). Outras doenças são mais relacionadas a cérvix, é o caso da Neoplasia do colo do útero, seus fatores de riscos podem ser divididos em imunológicos e clínicos e tendo a iniciação sexual precoce, o tabagismo e a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) como alguns dos principais causadores (BARASUOL; SCHIMIDT, 2014). Ademais, além do HPV está relacionado com a Neoplasia colo uterina é também o agente patogênico de várias outras doenças do sistema reprodutor masculino e feminino (LJUBOJEVIC, 2014).

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é uma famíla de vírus de DNA com material genético circular que podem ser divididos em dois grupos, os vírus de baixo risco, que estão associados a condilomas anogenitais e a papilomatoses respiratórias recorrentes, já o outro grupo corresponde a vírus oncogênicos, vírus relacionados a cânceres genitais, anais, de colo uterino e orofaríngeos (EILEEN; INA, 2013). De modo que o HPV está relacionado com infecções de epitélio escamoso, onde a persistência de Neoplasias causadas por HPV de alto risco pode desencadear a produção de oncoproteínas que inativam supressores tumorais dando início a tumogênese (HÜBBERES; AKGÜL, 2015).

Por conta disto, o método de identificação do HPV mais utilizado no Brasil é o exame de colpocitopatologia oncótica cervical, que apresenta um baixo custo e alta eficácia, sendo

ofertado pelo sistema público de saúde e particular (DANTAS, 2018). Apesar disto, outros métodos de identificação da presença do HPV já existem, como é o caso de exames que identificam lesões causadas pelo HPV por meio de exames de citologia oncótica, histológicos, de imagens do trato anogenital, clínico. Além de exames no campo da Biologia molecular que são utilizados para identificar o DNA do Papilomavírus humano, bem como busca compreender a sua carga viral (SILVA; SIEBERT, 2021).

Logo, o HPV possui uma grande ligação com o câncer de colo de útero que é um dos principais cânceres causados por essa família de vírus, sendo caracterizado pela multiplicação anormal das células do colo do útero. De maneira que os tipos HPV-18 e HPV-16 são os tipos com maior relação com a Neoplasia colo uterina, junto a esses o HPV-45 causam o câncer de colo de útero em um menor tempo de infecção do que os outros tipos (NUNES et al. 2020). Deste modo, esse trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura acerca do HPV e o desenvolvimento de Neoplasias no colo do útero.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura, realizada a partir de um levantamento bibliográfico realizado em diversas bases de dados, como Google Acadêmico, PubMed e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), por apresentarem uma maior relevância de trabalhos nessa área. Os critérios levados em consideração na escolha e seleção dos artigos foram artigos publicados em inglês, espanhol e/ou português, descritivo e retrospectivo entre os anos de 2012 - 2022, os quais tratam sobre o HPV e o desenvolvimento de neoplasias do colo do útero. Para isso, foram utilizados como descritores as palavras-chaves: HPV; neoplasias malignas; colo do útero e carcinoma cervical. Por fim, serviram de critérios de exclusão artigos não relacionados ao HPV e doenças do colo do útero, e, que não correspondem ao período de publicação citado. Para melhorar a compreensão da metodologia adotada, a Figura 1 apresenta um fluxograma da elaboração desta revisão de literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. NEOPLASIA

1.1. Neoplasias em geral

As neoplasias são classificadas como um crescimento desordenado de células e se trata de uma enfermidade multifatorial, caracterizada pela proliferação local descontrolada de células anormais, com invasão de estruturas normais adjacentes e disseminação a distância ou metástase (REID et al., 2006). Em conjunto com doenças cardiovasculares, respiratórias e diabetes, faz parte do conjunto de doenças crônicas não transmissíveis

(DCNT) que mais causam mortes no mundo (MACHADO; MACHADO; GUILHERME, 2021). Pessoas de todas as faixas etárias podem desenvolver diversos tipos de câncer, entretanto, nos jovens é a doença que mais incapacita (OMS, 2014).

Por se tratar de um conjunto de doenças sem cura, com tratamentos caros e que requerem equipamentos, pessoal e medicamentos específicos, e diagnóstico precoce, os números das neoplasias alarmantes tendem a aumentar cada vez mais. Pois, a população em geral raramente tem acesso a insumos básicos e necessários para rastreio e tratamento adequados. Os tipos mais comuns em homens são os de próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%). E já nas mulheres, são os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) (INCA, 2021). Sendo assim, os mais de 100 tipos de neoplasias, configuram um desafio à saúde, pois além da alta incidência, as chances de uma pessoa em remissão ter novamente câncer são enormes. Além das muitas complicações advindas do forte tratamento com quimioterápicos diversos.

1.2. Câncer de colo de útero

Também chamado de Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), o câncer de colo de útero é uma neoplasia de progressão lenta que pode ser detectado ainda em sua formação inicial quando realizado o exame de rastreio, mais conhecido como Papanicolau. O colo do útero é constituído pela ectocérvice, revestida por epitélio plano estratificado, e endocérvice, revestida por epitélio cilíndrico simples mucoso. A NIC acontece quando há uma desorganização na estratificação do epitélio, podendo ser classificada em quatro tipos: Displasia leve (NIC I), displasia moderada (NIC II), displasia severa ou câncer *in situ* (NIC III) e carcinoma escamoso invasivo.

No Brasil, o câncer de colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres (BRASIL, 2016). O papiloma vírus humano (HPV) é o principal agente causador da doença, no entanto, outros fatores podem vir a acarretar esse tipo de neoplasia como, genética, idade e tabagismo. Os principais tipos histológicos são o carcinoma e o adenocarcinoma, cerca de 90% ocorre na chamada zona de transformação, que é a região do colo uterino onde o epitélio colunar estará sendo substituído pelo novo epitélio escamoso metaplásico. (BRASIL, 2021).

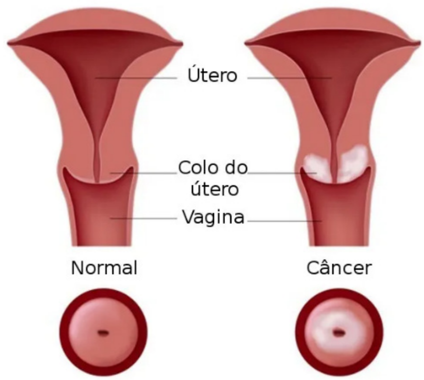


Figura 2. Diferença entre colo de útero normal e colo de útero com câncer (Fonte: Câncer do colo do útero. Disponível em: https://mundoeducacao.uol.com.br/doencas/cancer-colo-utero.htm)

O estágio inicial geralmente é assintomático, no entanto, pode haver algumas manifestações clínicas como sangramento vaginal, dispareunia, dor pélvica e corrimento é a principal medida de rastreio é através do exame citopatológico, oferecido na atenção básica de saúde para mulheres com idades de 25 até 65 anos que já praticaram atividade sexual. O exame tem como finalidade a detecção precoce da doença e cura da mulher que recebe o diagnóstico positivo para doença. É feita a coleta do material da ectocérvice e endocérvice, depois a lâmina é enviada ao laboratório para que seja feita a análise, e é agendado o retorno para busca do resultado. A depender dos achados no exame, a mulher pode ser encaminhada para realização de uma colposcopia ou outros procedimentos (BRASIL, 2016).

O diagnóstico também pode ser feito através da biópsia e o tratamento deve ser decidido pela equipe multidisciplinar de saúde que acompanha a paciente. Dentre as opções há a via cirúrgica podendo ser invasiva, como uma histerectomia ou não, para que haja possível preservação da reprodutividade da mulher. Há também a radioterapia, as mais usadas no tratamento do câncer do colo de útero são a braquiterapia e a radiação de feixe externo. As drogas comumente usadas para realização de quimioterapia são o taxol, cisplatina, carboplatina e topotecan. Outra forma de tratar a neoplasia intraepitelial cervical é através da imunoterapia (THE AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

2. HPV

2.1. Aspectos gerais

O HPV (papilomavírus humano) é um vírus com uma forte associação ao câncer de colo do útero, pertencente a família a *Papilomaviridae*, com seu vírion icosaédrico, genoma complexo com DNA de fita dupla circular, sem envelope e com replicação nuclear. Ademais, sabe-se que existem cerca de 218 tipos de HPV capazes de gerar infecção nos humanos,

sendo que, em média, 45 desses infectam o trato genital e no mínimo metade 20 subtipos estão relacionados ao carcinoma do colo uterino. Os tipos 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51 a 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 que propiciam o surgimento de displasias de alto grau e carcinomas de mucosa genital, carcinomas de laringe e de esôfago, com uma grande correlação com o carcinoma oral e cervical (JAWETZ, 2015).

É importante ressaltar que o HPV é um IST (infecção sexualmente transmissível), sendo a lesão genital causada por ele a mais prevalente no mundo, mas as mulheres são as mais afetadas, principalmente quando se considera que o câncer de colo do útero, porque é a quarta neoplasia mais comum no mundo e cerca de 99% dos casos estão relacionados a infecção por esse vírus. Outrossim, a transmissibilidade do HPV é alta, o que a torna a mais transmissível, principalmente por via sexual, mas pode ter transmissão vertical com a formação de lesões cutaneomucosas em RN (recém-nascidos) ou papilomatose laríngea recorrente em crianças com menos de 2 anos de idade e a transmissão por fômites é rara. Ainda que a pessoa infectada seja assintomática pode haver o contágio, assim, o uso de contraceptivos de barreira -preservativos- continua sendo uma das melhores formas de prevenção (BRASIL, 2015).

2.2. Ciclo infeccioso do HPV

Atualmente, é comprovado que o HPV apresenta um tropismo significativo por células epiteliais da pele e mucosas, por isso ele tem a capacidade de gerar uma grande variedade de lesões cutâneas mucosas. Há certa dificuldade no estudo da propagação desse vírus in vitro, pois existe uma dependência da replicação viral que ocorre na célula do hospedeiro em estados diferenciados (JAWETZ, 2015).

O mecanismo de entrada do HPV na célula ainda não é totalmente conhecido, porém a principal hipótese que ocorra via endocitose, durante um período que pode durar horas. O vírus reconhece receptores que são específicos de células indiferenciadas, iniciando-se a infecção pela região das células basais (SOUZA, 2015).

O HPV com o seu genoma circular codifica os genes E1 a E8 e dois genes estruturais L1 e L2. Sendo os genes E1 a E8 expressos em porções mais profundas do tecido epitelial e responsáveis pela codificação de proteínas do capsídeo icosaédrico protéico desse vírus. Sua replicação nas células basais diminui a capacidade da interferência do sistema imunológico e ao induzir multiplicação das células mais superficiais pode resultar na formação de verrugas e até hiperplasias.

Algumas diferentes proteínas auxiliam na replicação deste vírus no hospedeiro, como por exemplo: as proteínas E6 e E7 que respectivamente são responsáveis por prevenir a apoptose após danos ao DNA e permitem a progressão do ciclo celular ignorando o checkpoint permitindo assim uma rápida e efetiva proliferação do vírus, dificultando uma reversão do processo patológico.

Alguns tipos de infecções pelo HPV podem levar ao desenvolvimento de um câncer como os tipos 16 e 18. Há a integração do genoma viral ao do hospedeiro, levando a inativação dos genes E1 e E2, bloqueando assim o ciclo viral, o que não impede a expressão dos genes E5, E6 e E7 que possuem proteínas oncogenes dos subtipos 16 e 18.

A proteína E5 por si, torna as células mais sensíveis à divisão, levando ao aumento da multiplicação de suas células. Já as proteínas E6 e E7 inativam as proteínas responsáveis pelo controle da multiplicação celular, além da proteína E6 ao se ligar a p53 induzir a apoptose de células com defeitos. Sendo assim, a interferência na função dessas três proteínas influencia diretamente na divisão celular do tecido epitelial, sendo responsáveis então pela proliferação exacerbada de células o que torna o indivíduo mais vulnerável a mutações, mudanças cromossômicas e neoplasias (SANAR FLIX, 2019).

2.3. Formas de tratamento

O tratamento é focado em minimizar a manifestações clínicas. É importante ressaltar que as verrugas podem ser assintomáticas, aumentar em número e/ou volume ou até mesmo desaparecer com o tempo independente do paciente seguir um tratamento. É por isso que a intervenção em crianças, adolescentes e em adultos jovens e hígidos pode ser adiada. Sendo assim, as terapias comumente utilizadas têm o objetivo de destruir o epitélio infectado pelo vírus HPV. Isso se torna possível por meio de agentes químicos, físicos, imunomoduladores, cirúrgicos ou sistêmicos. Também é importante assegurar a segurança das pacientes gestantes durante o tratamento e, por isso, tem-se a preferência de utilizar os métodos físicos, invés dos químicos e de imunoterapia (BRÁS, 2015).

Ademais, para se oferecer um tratamento adequado a cada paciente, é preciso que ele seja individualizado, podendo ser realizado em casa ou com aplicação no serviço de saúde. Ele também deve considerar as características das verrugas, os efeitos adversos relacionados ao instrumento terapêutico e a disponibilidade de recursos financeiros para o paciente. Paralelo a isso, é imprescindível ter um cuidado maior no acompanhamento de pessoas imunodeficientes, pois para elas a capacidade de resposta contra o vírus HPV é menor, logo há maior chance de ter o reaparecimento de lesões (BRASIL, 2023).

Os tratamentos por agentes químicos são: podofilotoxina, podofilina, fluorouracilo (5-FU), ácido tricloroacético (ATA). Em geral, as terapias tópicas são utilizadas primeiro e os mais caros e invasivos são reservados para casos em que há recorrência de múltiplas verrugas. Sendo a podofilotoxina a substância ativa da resina podofilina, a qual se comporta como um anti-mitótico, ou seja, é uma inibidora do ciclo viral do HPV, com taxas de resposta consideráveis entre 45-77% e uma recorrência de 38% e com efeitos colaterais sendo comuns, como prurido, dor, queimaduras, inflamação e erosão no local em que ocorreu a aplicação.

Já a podofilina que não tem a purificação adequada, hoje não é mais usada pelo potencial teratogênico e efeitos tóxicos com baixas taxas de sucesso terapêutico. O 5-FU

é conhecido por ser um quimioterápico mais antigo, mas é contraindicado para gestantes e está relacionado a efeitos colaterais e recidivas. Por último, o ATA por intermédio da coagulação a nível químico das proteínas dos tecidos gera a destruição dos CA e, visto que, tem uma boa eficácia, poucos efeitos adversos, baixo custo e é indicado para gestantes, o ácido tricloroacético se tornou uma ótima opção para o tratamento (BRÁS, 2015).

Além disso, há os destrutivos por imunomodulação, como o imidazo quinolina mina (imiquimod), sinecatequinas e cidofovir. Primeiramente, o imiquimod, na forma tópica como um creme aplicado pelo próprio paciente, estimula a atividade citolítica de células infectadas por meio da ligação com os receptores de membrana delas, os efeitos colaterais são mais locais devido a sua via de administração e as mulheres, normalmente, respondem mais rápido que os homens. Assinar Catequinas têm um mecanismo de ação ainda desconhecido, mas sabe-se que as catequinas que a formam são antioxidantes, antivirais e antitumorais. O cidofovir age por meio do bloqueio da síntese de ADN-polimerase e a replicação do vírus. Há relatos em pesquisas que o cidofovir permite uma resposta favorável em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ou que passaram por um transplante de órgão (BRÁS, 2015).

Outrossim, há os agentes físicos empregados como tratamento, por exemplo, a crioterapia, terapia fotodinâmica, laser CO_2 e excisionais. Assim, a crioterapia consiste no congelamento do tecido danificado, o que gera dano térmico e vascular duradouro. Essa técnica tem um custo acessível e é mais eficaz do que a própria ATA. A terapia fotodinâmica promove seletivamente a destruição de um tecido por meio de uma reação química ativada pela luz, mas apresenta certos efeitos colaterais consideráveis. O laser CO_2 é uma técnica com maiores custos e por isso não muito utilizada, consistindo na ablação do CA, por meio de feixe de energia infravermelha, com rara hemorragia e boa cicatrização. Já os excisionais ou cirúrgicos ocorrem por intermédio da retirada da verruga com bisturi a frio elou por eletrocirurgia, mas pode gerar o comprometimento estético na pele da região (BRÁS, 2015).

Por fim, tratando-se da terapia sistêmica, tem-se o interferon e a isotretinoína como exemplos. O interferon é para última escolha do tratamento, pois é priorizado para casos de recidivas e os mais graves, apresenta imunomodulação sendo antiproliferativo e antiviral. Paralelo a isso, a isotretinoína dispõe de relatos na literatura que demonstram o seu uso apenas ou associado a um procedimento cirúrgico ou interferon com sucesso na terapia e o seu mecanismo de ação é conduzir a regulação da diferenciação e do crescimento celular por meio da expressão de genes (BRÁS, 2015).

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico do HPV se dá por meio de métodos clínicos, sendo feitos através da observação de sinais de infecção pelo médico, exames clínicos e laboratoriais. Muitas pessoas portadoras do HPV não apresentam sinais aparentes ou apresentam de caráter

transitório que espontaneamente regride. Entretanto, o HPV está relacionado com a patogênese de lesões verrucosas que podem estar presentes na cavidade oral, orofaringe, região pubiana, perianal, perineal e ânus, com diferenciação nos sexos no qual a mulher também pode apresentar no colo do útero, vagina e vulva, e o homem no pênis e bolsa escrotal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Há também o diagnóstico de lesões subclínicas através de exames de citologia oncótica ou papanicolau, colposcopia, histopatologia e biópsia em mulheres (RODRIGUES; ROCHA, 2019). No colo do útero podem ser encontradas lesões intraepiteliais de baixo grau que refletem a presença do vírus, e lesões intraepiteliais de alto grau que são precursoras do câncer de colo de útero. No entanto, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) publicou dados em 2022 de que cerca de 5% dos indivíduos acometidos pela infecção do HPV apresentam manifestações de sinais clínicos. A ausência de sinais clínicos pode resultar num diagnóstico tardio e acarretar no desenvolvimento de quadros oncológicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A confirmação do diagnóstico da infecção por HPV ou o diagnóstico de infecções latentes é feita através de exames de biologia molecular que confirmam a presença do vírus no indivíduo. A hibridização molecular de ácidos nucleicos, captura híbrida e reação em cadeia polimerase (PCR) são alguns destes testes moleculares que identificam o vírus, no qual a técnica de PCR apresenta mais sensibilidade no reconhecimento do DNA do HPV (RODRIGUES; ROCHA, 2019). Dessa maneira, diferentemente dos testes morfológicos que levam em consideração a presença de células atípicas e lesões, os testes moleculares confirmam a infecção através do reconhecimento do DNA viral, independente da presença de alteração celular (ROCHA, 2019).

O exame de papanicolau, desenvolvido por George N. Papanicolau em 1939, atualmente apresenta importância médica como exame preventivo do câncer de colo de útero. Não apresenta muita sensibilidade no exame, mas a análise microscópica do material coletado permite a leitura das alterações celulares causadas pelo HPV, atuando como método de rastreamento (ROCHA, 2019). É um exame simples, que pode ser reproduzido em larga escala, com baixo custo e fácil execução. Sendo recomendado uma vez por ano em mulheres a partir dos 25 anos, que com dois resultados negativos podem fazer a cada três anos (OLIVEIRA, 2016). Em casos de suspeita de neoplasias, pacientes imunodeficientes e ausência de resposta ao tratamento convencional é recomendado a biópsia e exames complementares (OLIVEIRA, 2021).

Os resultados obtidos nos exames citopatológicos juntamente com exames moleculares têm demonstrado excelente eficácia no diagnóstico precoce do HPV. Dentre esses exames o PCR é uma técnica altamente sensível que utiliza sequências da região L do HPV como primers para amplificar o DNA viral que, em sua detecção, permitem a identificação do genótipo do HPV com a ampliação de genes E6 e E7 para os subtipos de alto ou baixo risco (MIYASAKI, 2021). Além disso, o PCR também atua como um exame

capaz de solucionar dúvidas capazes de surgir durante o diagnóstico cito histopatológico e colposcópico (RODRIGUES; ROCHA, 2019).

A técnica de captura híbrida é muito utilizada por possuir uma alta especificidade e alta sensibilidade capaz de detectar 18 tipos virais de HPV. Isso se dá devido à reação de hibridização molecular de sondas não radioativas com o DNA viral que são visualizadas por quimioluminescência. Os 18 tipos de sondas virais que este exame distingue faz referência somente ao seu nível de risco, não conseguindo identificar o tipo específico de HPV (RODRIGUES; ROCHA, 2019). Apesar disso, a sensibilidade dessa técnica é comparável com a de PCR, principalmente na detecção de lesões de alto grau e eficaz na determinação de carga viral (MIYASAKI, 2021).

Ademais, é importante ressaltar que atualmente existem diversos meios de diagnósticos para o HPV, mas que muitas vezes a diagnose é prejudicada devido às limitações de cada técnica, e às características dos patógenos (OLIVEIRA, 2016). A junção de mais de um meio de diagnóstico, como a citologia e a biologia molecular, podem melhorar o monitoramento de neoplasias (ROCHA, 2019). O diagnóstico baseado na existência de material genético corrobora para uma diagnose precisa (OLIVEIRA, 2016).

CONCLUSÃO

Conclui-se, a partir desta revisão literária, que há uma evidente relação entre o diagnóstico positivo do HPV e a neoplasia intraepitelial cervical. Sendo a quarta neoplasia mais comum no mundo, compreender que o papiloma vírus humano é o principal agente causador do câncer de colo uterino é extremamente importante para traçar diagnósticos, métodos de prevenção e tratamentos focados em minimizar as manifestações clínicas e promover qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

ARAGÃO, José Aderval; GUERRA, Danilo Ribeiro. Aparelho Reprodutor Feminino. **Escola de Medicina e Saúde Pública Bahiana**, 2018.

BARASUOL, Mônica Estela Casarotto; SCHIMIDT, Débora Berger. Neoplasia do colo do útero e seus fatores de risco: revisão integrativa. **Revista Saúde e desenvolvimento**, v. 6, n. 3, p. 138-153, 2014.

BARROS, Fortunato António de Oliveira Salazar Ferreira, FIGUEIREDO, Ana Rute Curro. Manual de Medicina Sexual - visão multidisciplinar. Sociedade Portuguesa de Sexologia Clínica e Sociedade Portuguesa de Andrologia. Portugal; **A. Mearini**, 2014.

BERNARDES, António. Anatomia cirúrgica do aparelho genital feminino. **Manual de Ginecologia. Permanyer Portugal**, 2011.

BRÁS, Filipa; SARDINHA, Rosa; PACHECO, Amália. Modalidades terapêuticas no tratamento dos condilomas acuminados. **Acta Obstet Ginecol Port, Coimbra**, v. 9, n. 5, p. 383-392, dez. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **HPV.** [*Brasília*]: Instituto Nacional de Câncer - INCA, 20 jun. 2022. Atualizado em 08 mar. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/acesso-a-informacao/perguntas-frequentes/hpv. Acesso em: 12 jul. 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres / Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2016. 230 p.: il

DA SILVA, Lidiane Soares; SIEBERT, Tiago Henrique Rodrigues. Lesão do colo do útero associado ao HPV evidenciadas no papanicolau no Município de Santarém–Pará HPV associated injury associated with hpv in the papanicolau in the Municipality of Santarém-Pará. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 28438-28450, 2021.

DANTAS 1, Paula Viviany Jales et al. **Conhecimento das mulheres e fatores da não adesão acerca do exame papanicolau**, 2018.

DUNNE, Eileen F.; PARK, Ina U. HPV e doenças associadas ao HPV. **Clínicas de Doenças Infecciosas**, v. 27, n. 4, pág. 765-778, 2013.

FLIX, Sanar. Papilomavírus humano (HPV): conceito, epidemiologia e mais!. **Sanar**, 2019. Disponível em: https://www.sanarmed.com/papiloma-virus-humano-hpv. Acesso em: 13 jul. 2023.

HÜBBERS, Christian U.; AKGÜL, Baki. HPV and cancer of the oral cavity. **Virulence**, v. 6, n. 3, p. 244-248, 2015.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : **INCA**, 2021.

LJUBOJEVIC, Suzana; SKELLIG, Michael. Doenças associadas ao HPV. **Clínicas em dermatologia**, v. 32, n. 2, pág. 227-234, 2014.

LOMBARDI, W. et al. Pecoma de colo uterino: um raro relato de caso. **Revista Relato de Casos do CBC**, v. 7, n. 3, p. 1–5, 8 nov. 2021.

MACHADO, A. DA S.; MACHADO, A. DA S.; GUILHERME, D. B. Perfil das internações por neoplasias no Sistema Único de Saúde: estudo de séries temporais. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, p. 83, 22 nov. 2021.

MARINHO, m. De f. F.; ESPINHEIRA, m. M. D.; MARQUES, m. B. Relação entre o hpv e o câncer de colo de útero: a importância do papanicolau como prevenção. **Open science research iv**, p. 1520–1530, 2022.

MIYASAKI, Marcelo Takio Almeida; DE BRITO JUNIOR, Lacy Cardoso. A importância do diagnóstico primário de lesões sugestivas de efeito citopático compatível com HPV em colo uterino–Uma breve revisão. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 70922-70933, 2021.

NUNES, Priscila Luzia Pereira et al. HPV e o desenvolvimento de Neoplasia do colo do Útero. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 14566-14569, 2020.

OLIVEIRA, Ana Katherine da Silveira Gonçalves de et al. **Infecção pelo HPV: rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões HPV-induzidas.** Femina, p. 166-172, 2021.

OLIVEIRA, Stéphanny. O HPV E SUAS PRINCIPAIS FORMAS DE DIAGNÓSTICO. Monografia (Pós graduação Lato Sensu em Citologia Clínica) - **Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional**, Recife, p. 35, 2016.

REID, J. et al. The experience of cancer cachexia: a qualitative study of advanced cancer patients and their family members. **Int J Nurs Stud**, v. 46, p. 606-16, 2006.

ROCHA, André. Diagnóstico da infecção por HPV. Trabalho de Conclusão de Curso (Educação Técnica de Nível Médio em Citopatologia) - **Instituto Nacional de Câncer e Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio**, Rio de Janeiro, p. 27, 2019.

RODRIGUES, Ana; ROCHA, Márcia. A importância do diagnóstico de HPV na detecção de cânceres cervicais. Revista acadêmica Oswaldo Cruz, São Paulo, 23° edição, set. 2019.

SOUZA, G. DA C. S. et al. Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese. **Femina**, p. 189–192, 2015.

THE AMERICAN CANCER SOCIETY, **cancer.org** | 1.800.227.2345. Atlanta- EUA. Janeiro, 2021. Disponível em >8602.00.pdf (cancer.org)<

World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Geneva (CH); **WHO**; 2014.

CAPÍTULO 4

TOXOPLASMOSE NO 2° TRIMESTRE DE GRAVIDEZ E SUA ATUAÇÃO EM PATOGENIAS DO TECIDO NERVOSO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 30/08/2023

Ana Vitoria Ferreira dos Santos
Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife-PE
https://lattes.cnpq.br/8476521905791954

Anna Carolina Lopes de Lira
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/4634584549312866

Alison Jose da Silva
Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/1305923503701542

Douglas Fernandes da Silva Santana
Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de biociências
Recife-PE
https://lattes.cnpq.br/3404718648666931

Emilly Simões de Andrade Briano
Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Clínica e Odontologia
Preventiva
Recife - PE
https://lattes.cnpq.br/9705130648238518

Irene Maria Colaço Jacques Porsdottir
Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de biociências
Recife-PE
http://lattes.cnpq.br/0931456040389659

Kamile Beatriz Oliveira da Silva
Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de biociências
Recife - PE
https://lattes.cnpq.br/8067900927528186

Maria Julieta Uchôa Santos de Albuquerque Almeida
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/9536046809335083

Suellen Karolayne de Santana Vicente
Universidade Federal de Pernambuco
Recife- PE
http://lattes.cnpq.br/6457502184158189

Wéllyda Belmira de Lira Silva
Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/4442305618519747

Felipe dos Reis de Labio
Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de Biociências
Recife- PE
https://lattes.cnpq.br/0186674010878288

Carina Scanoni Maia
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/6641822183729737

Juliana Pinto de Medeiros
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/1811417533736026

Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Bioquímica
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/2277531357576466

Bruno Mendes Tenório
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/2568954970915532

Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenório
Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
http://lattes.cnpq.br/6475960711488400006

RESUMO: O *Toxoplasma gondii* tem a capacidade de atravessar a barreira placentária e causar transmissão vertical, causando, caso não for tratado danos severos e sequelas que serão carregadas pela vida do indivíduo. Esses danos podem afetar diversos tipos de tecidos e causar uma mudança severa no seu estado fisiológico, um desse tecidos é o nervoso, onde o parasita pode causar diversas microlesões impedindo a sua funcionalidade ou até a má formação do mesmo caso for um caso de toxoplasmose congênita.
PALAVRAS-CHAVE: Toxoplasmose na gravidez, Tecido Nervoso, *Toxoplasma gondii*, Dano cerebral e Transmissão vertical.

TOXOPLASMOSIS IN THE 2ND TRIMESTER OF PREGNANCY AND ITS PERFORMANCE IN NERVOUS TISSUE PATHOGENES: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Toxoplasma gondii has the ability to cross the placental barrier and cause vertical transmission, causing, if not treated, severe damage and sequelae that will be carried for the individual's life. This damage can affect different types of tissue and cause a severe change in its physiological state, one of these tissues is the nervous tissue, where the parasite can cause several microlesions, preventing its functionality or even malformation in the case of congenital toxoplasmosis.
KEYWORDS: Toxoplasmosis in pregnancy, Nervous Tissue, Toxoplasma gondii, Brain damage and Vertical transmission.

INTRODUÇÃO

O *Toxoplasma gondii* consiste em um protozoário parasito intracelular obrigatório do filo apicomplexa que possui comportamento heteroxeno, ou seja, para completar seu ciclo de vida passa por mais de um hospedeiro. O hospedeiro definitivo mais comum é o gato, porém ocorre em outros felinos, e o hospedeiro intermediário consiste de aves e mamíferos, incluindo o ser humano. A infecção ocorre principalmente por via oral, através do consumo de água, carnes cruas e demais alimentos contaminados com ovos de *T. gondii,* e de forma congênita, quando a gestante transmite ao feto durante o período gestacional através da via transplacentária. A primo-infecção é normalmente assintomática e mais comum, no entanto, pode ocorrer reinfecção em indivíduos imunossuprimidos, apresentando sintomas leves a graves (Schwab et al., 2018).

A toxoplasmose na gravidez traz inúmeros problemas relacionados à saúde fetal, quanto mais cedo a infecção, por mais que menos frequente, mais agressiva será a doença, podendo acarretar o acometimento fetal, provocando abortamento, retardo de crescimento intrauterino, morte fetal, prematuridade e a síndrome da toxoplasmose congênita (SERRANO, 2016, p.40). Além disso, a taxa de infecção fetal aumenta ao longo da gestação, sendo a transmissão para o feto mais provável próximo do nascimento, chegando a 90% nos últimos dias de gravidez. A américa do sul é o subcontinente com a maior taxa de toxoplasmose congênita, sendo a região com os genótipos detentores de maior patogenicidade (Schwab et al., 2018). Apesar de possuir dois tipos de hospedeiros, *T. gondii* realiza ambas as formas de reprodução assexuada e sexuada no hospedeiro definitivo, realizando também ciclo assexuado no hospedeiro intermediário. Apresenta diferentes fases, sendo elas o taquizoíto, encontrado na fase aguda da doença e que possui rápida multiplicação, o bradizoíto, forma encontrada na fase crônica da doença que possui multiplicação lenta, e os oocistos, liberados nas fezes do hospedeiro definitivo.

A depender do período de gestação, a infecção por toxoplasmose irá acarretar em diferentes alterações clínicas no feto e no neonato. Na infecção transplacentária, os taquizoítos de *T. gondii*, presentes nos fluidos da gestante em fase aguda da doença, contaminam o ser humano em desenvolvimento uterino e irão se desenvolver nos tecidos do mesmo. A tríade clássica de sinais sugestivos de toxoplasmose congênita inclui coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas (TABILE, 2015, p. 02). Além disso, as sequelas derivadas da toxoplasmose congênita podem ser danos neurológicos permanentes, além de cegueira.

T. gondii é considerado um dos parasitas de maior sucesso por ser cosmopolita e pela sua capacidade de infectar todos animais de sangue quente, ademais estima-se que cerca de um terço da população mundial já foi afetada (Peyron et al, 2019). Devido ao seu alto nível de patogenicidade, sintomas comuns de outras parasitoses e maioria de infectados serem assintomáticos, é de extrema importância a realização do acompanhamento pré-natal

especialmente em regiões endêmicas, como o Brasil. Para identificação da toxoplasmose é realizada a triagem sorológica, posteriormente é verificado se há comprometimento no sistema nervoso central para realização de outros procedimentos como punção lombar e ressonância magnética, se necessário ocorre avaliação histopatológica das biópsias para conclusão do diagnóstico.

Esse estudo visa ressaltar os efeitos da toxoplasmose congênita durante o segundo trimestre da gestação evidenciando os impactos na formação do feto muitas vezes permanentes, reforçando a importância de um diagnóstico precoce através da realização do pré-natal para implementação do tratamento, caso necessário.

METODOLOGIA

Trata-se de um capítulo de livro, onde foi realizado um levantamento bibliográfico e a partir deste foi feito uma seleção bibliográfica em diversas bases de dados que foram as mais relevantes para esse trabalho, e dentre essas pode-se citar: PubMed, Google Acadêmico e Elsevier.

Foram selecionados artigos e livros que foram publicados em português e inglês e alguns descritores importantes foram usados como palavras chaves, como toxoplasmose, gestação, segundo trimestre, dano cerebral fetal, toxoplasmose e fisiologia. Foram considerados trabalhos publicados entre os anos de 2004 até 2023, sendo descartados os que fugiam do tema e do foco principal, e os que não estavam dentro do período que foi usado como filtro.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da Toxoplasmose

O parasita *Toxoplasma gondii*, protozoário intracelular obrigatório pertencente ao filo Apicomplexa, é o responsável por infectar diversos animais de sangue quente, incluindo os humanos, causando a parasitose conhecida por toxoplasmose (HURT *et al.*, 2022; MONTOYA & LIESENFELD, 2004). O *Toxoplasma gondii* tem os felinos como hospedeiro definitivo, desse modo, no epitélio intestinal destes animais ocorre a reprodução sexual do parasita, dando origem aos oocistos, eliminados nas fezes do animal, onde cada unidade apresenta quatro esporozoítos haploides (SANCHEZ & BESTEIRO, 2021). Quando o hospedeiro intermediário é infectado, seja por se contaminar com o parasita de forma congênita, pela ingestão de cistos teciduais através do consumo da carne mal cozida de animais infectados ou pelo contato com água, solo ou fezes com a presença de oocistos (CANTEY; MONTGOMERY; STRAILY, 2022), ocorre a replicação assexuada do parasita pelo processo de endodiogenia, o que significa que cada cisto replicará seu genoma, dando

origem a duas células haploides (taquizoítos) (KOCHANOWSKY & KOSHY, 2018). O *T. gondii* também pode ser transmitida de forma congênita. O protozoário pode infectar o feto após a entrada na circulação fetal por meio da placenta (MONTOYA & LIESENFELD, 2004).

O parasita entra na célula nucleada do hospedeiro, cercando-se da membrana plasmática dessas para a formação de um vacúolo que, no seu interior, ocorrerá a endodiogenia (KOCHANOWSKY & KOSHY, 2018). A infecção iniciada nas células dos enterócitos do hospedeiro, após invadir as células imunes, consegue se disseminar por todas as células nucleadas do indivíduo e, com isso, uma resposta imunológica é iniciada (TONG *et al.*, 2021). Essa infecção vai resultar em uma intensa resposta das células Th1, com produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFNγ (MONTOYA & LIESENFELD, 2004). Geralmente, as infecções agudas em indivíduos com sistema imune íntegro acontecem de forma branda ou assintomática, enquanto a sintomatologia mais grave está ligada a pacientes imunocomprometidos (KOCHANOWSKY & KOSHY, 2018).

Anticorpos começam a ser produzidos, diferentes mecanismos antiparasitários são ativados pelo organismo e os taquizoítos entram em encistamento assumindo a forma de bradizoítos, que parece ser resistente à resposta imune. Esses cistos ficam concentrados, principalmente, em neurônios, células musculares esqueléticas e cardíacas (ELSHEIKHA; MARRA; ZHU, 2020). Após esse encistamento, o hospedeiro entra na fase crônica da infecção, onde mesmo não apresentando mais os sintomas da parasitose, ainda possui a forma inativa da doença. Dessa forma, caso haja um comprometimento do sistema imunológico desse indivíduo, pode ocorrer uma recrudescência da infecção (ZHAO & EWALD, 2020).

Durante o período gestacional, ocorre uma baixa fisiológica no sistema imune para que o feto não seja rejeitado pelo organismo. Assim, surge um momento oportuno para que infecções parasitárias em fase de encistamento, como a toxoplasmose, retornem a forma aguda (GÓMES-CHÁVEZ *et al.*, 2019). Estudos demonstram que o risco de transmissão transplacentária é maior em gestantes que adquiriram a infecção no segundo ou terceiro trimestre. Assim, mulheres que se contaminaram com o parasita antes da gestação apresentam menores chances de transmissão para o feto (TEIMORI et al., 2020). Caso ocorra a transmissão vertical do patógeno, o feto fica suscetível a distúrbios no desenvolvimento embrionário, como, por exemplo, danos neurológicos (PEYRON *et al.*, 2019).

Toxoplasmose na gestação

A toxoplasmose é uma doença infecciosa que pode ser adquirida ou congênita, originada pelo protozoário Toxoplasma gondii. Após haver a primeira contaminação com o protozoário durante a gestação, corre o risco do parasita atravessar a placenta e infectar o feto. A prevalência de nascimento de toxoplasmose congênita varia de um a dez por 10.000 nascidos vivos. Em casos de infecção materna anterior à gestação, pode significar pouco

ou nenhum risco para o bebê, exceto quando ocorre nos meses finais que antecedem a concepção, com até três meses de intervalo. A infecção materna que ocorre no primeiro e/ou no segundo trimestre, pode resultar em toxoplasmose congênita grave levando ao óbito fetal intra uterino e aborto espontâneo (MONTOYA & LIESENFELD, 2004). Devido a ausência de sintomas na infecção por toxoplasmose, diversos países ou regiões realizam triagem pré-natal por meio de testes sorológicos. O diagnóstico biológico da infecção fetal é realizado por meio da análise de amostras de líquido amniótico, normalmente após 18 semanas de gestação e pelo menos 4 semanas após a data da infecção materna (MONTOYA & LIESENFELD, 2004).

A infecção humana ocorre por via oral, através da ingestão de cistos presentes em carne mal cozida ou crua, especialmente carne de porco e cordeiro, ou por meio do contato com oocistos presentes em fezes de gatos, alimentos ou solo contaminados. Algumas condições para a contaminação em mulheres grávidas varia entre os países, possivelmente devido a fatores como clima, estilo de vida, dieta e aumento da idade (FRANÇOIS KIEFFER & MARTINE WALLON, 2013). Durante a fase de parasitemia, os parasitas têm a capacidade de atravessar a placenta e afetar o feto. A transferência placentária torna-se mais provável à medida que ocorre o amadurecimento da placenta. Consequentemente, o risco de infecção fetal aumenta com o avanço da gestação (MAIMOONA AHMED et. al, 2020).

Sabendo dessa sua alta prevalência, as atenções para a toxoplasmose congênita aumentam exponencialmente, graças aos avanços das técnicas e tecnologias. Logo, sabendo da imunologia da toxoplasmose congênita, a leitura sobre a imunoglobulina do tipo IgG tornam-se peça chave para um futuro promissor do diagnóstico, pelo motivo de os vários subtipos de IgG's existentes terem uma maior facilidade de ultrapassar a barreira placentária e também são ótimos indicadores de parasitemia, diferente dos IgM e IgA, que são imunoglobulinas que se expressão de infecções anteriores (IRMA CAÑEDO SOARES et. al, 2023). Após analisar o nível de parasitemia do paciente, o diagnóstico será cada vez mais específico e eficiente, assim podendo diminuir o dano que o parasito poderá causar ao futuro feto e até impedir essa possibilidade de lhe causar enfermidades futuras ou logo após o nascimento.

O tratamento para a Toxoplasmose Congênita, também é um método profilático, usando o fármaco Espiramicina, a gestante consegue manter a placenta viável para o desenvolvimento do feto pelo fato do fármaco destruir os cistos impedindo assim a passagem do parasita diminuindo as chances de gerar sequelas ao feto. Outro protocolo seria o uso do combo Sulfadiazina, Pirimetamina e Ácido folínico, só que o seu uso é recomendado após o 1 trimestre de gestação, pelo fato da Sulfadiazina ser teratogênica, pelo motivo de ela atravessar a barreira placentária ela consegue matar qualquer parasita que chegue ao feto, aumentando ainda mais as chances de um desenvolvimento saudável. Entretanto ainda é muito importante o acompanhamento médico, para garantir que o tratamento está sendo efetivo e que não está gerando muito problema à gestante, tanto no período fetal

quanto após o nascer, para garantir que não tenha gerado alguma sequela, caso haja o tratamento será mais rápido e preciso(PEYRON F et. al, 2019).

Danos Cerebrais causados no feto

Os sintomas clínicos da toxoplasmose congênita se manifestam por meio de três características principais: coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas (TEIXEIRA; BACHUR, 2021). Acredita-se que a hidrocefalia seja resultado da deterioração do tecido periventricular necrótico, o que acaba obstruindo o aqueduto de Sylvius e/ou o forame de Monroe (HERNANDES et al., 2015). A coriorretinite, que é a lesão ocular mais comumente observada na toxoplasmose, tanto no momento do nascimento quanto a longo prazo, ocorre devido à morte das células e inflamação no tecido da retina (BORGES et al., 2017). Outras manifestações sistêmicas frequentemente observadas no recém-nascido, incluem febre, hepatoesplenomegalia, icterícia, linfadenopatia, anemia e líquido cefalorraquidiano anormal (BISCHOFF et al., 2015). Os bebês também podem desenvolver convulsões e outras sequelas neurológicas graves, como deficiência intelectual ou cegueira (SPONCHIADO; DA SILVA, 2023).

Se contraída no início da gravidez, a toxoplasmose materna também pode levar a aborto espontâneo ou complicações neurológicas graves (DE MOURA; OLIVEIRA; MATOS-ROCHA, 2018). A taxa de aborto relacionada à toxoplasmose é de cerca de 0,5%, e quando há comprovação de infecção fetal, estima-se que o risco de morte fetal seja de 1,3% a 2% (SANTOS; SÁ, 2021). Durante o segundo trimestre da gravidez, pode haver casos de aborto espontâneo ou parto prematuro, resultando em crianças que podem nascer sem complicações aparentes ou com graves anomalias características (NEVES, 2016). Os abortos espontâneos podem ser atribuídos a lesões cerebrais no feto, causadas pela leucomalacia periventricular, que resulta do processo inflamatório. Além disso, também podem ocorrer devido à falta de oxigênio, decorrente de trombose ou alterações hemodinâmicas na placenta (GUTIÉRREZ-EXPÓSITO et al., 2020). As infecções do terceiro trimestre são geralmente subclínicas e alguns indivíduos infectados desenvolvem coriorretinite ou incapacidade neurológica mais tarde na vida. A incidência de lesões cerebrais foi relatada como 30% na 5ª semana de gestação, 10% na 20ª semana de gestação e menos de 5% na 28ª semana (CURCIO et al., 2020).

Durante o segundo trimestre da gestação, o sistema nervoso do feto ainda está em processo de maturação. Nesse período, a medula espinhal está se estendendo pelo canal vertebral, a bainha de mielina está sendo depositada nos axônios e as diferentes partes do encéfalo estão em desenvolvimento. Isso significa que os fetos nascidos antes da 26ª semana de gestação têm um maior risco de apresentarem problemas no desenvolvimento do sistema nervoso (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016). Durante a parasitemia o *T. gondii* atravessa a placenta madura e infecta o feto; os taquizoítos invadem as células e, em seguida, rompem-as; os cistos contendo bradizoítos ficam dormentes no tecido cerebral

podendo ser reativados. Esses fatos explicam a ocorrência de manifestações clínicas graves nesse período gestacional (WALCHER; COMPARSI; PEDROSO, 2017).

Os fetos infectados no segundo trimestre de gestação costumam apresentar microcefalia por falha na evolução dos hemisférios cerebrais e no terceiro trimestre é comum as calcificações cerebrais e hidrocefalia (CONNOLLY et al., 2019). Os danos cerebrais ocorrem, em geral, porque o feto não possui sistemas de defesa no cérebro contra o ataque de citocinas e substâncias pró-inflamatórias liberadas na inflamação, como IL-16 (CORDEIRO; TSIMIS; BURD, 2015). A idade gestacional desempenha um papel crucial quando ocorre a infecção materna, sendo fundamental para os profissionais de saúde durante o pré-natal. Isso permite um diagnóstico precoce e, consequentemente, um tratamento adequado, o que ajuda a reduzir a gravidade das manifestações clínicas (PEYRON et al., 2019).

CONCLUSÃO

Tendo em vista o enfraquecimento do sistema imune durante a gravidez, infecções parasitárias encontram uma oportunidade para se manifestarem durante esse período. Quando ocorre a primeira contaminação com o parasita durante a gestação, o *T. gondii* pode atravessar a placenta, dessa forma, mulheres que são contaminadas antes da gravidez possuem menor risco de transmissão vertical. Já as que adquiriram a infecção na no início da gravidez, sobretudo no segundo ou terceiro semestre, tornam mais suscetíveis a infecção fetal.

REFERÊNCIAS

AURITI ,C. BOLLANI, L,.ET AL **Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art.** Front Pediatr. 2022 Jul 6

AHMED; SOOD; GUPTA. **Toxoplasmosis in pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 255, p. 44-50, dez. 2020

BISCHOFF, Adrianne Rahde et al. **Incidência de toxoplasmose congênita no período de 10 anos em um hospital universitário e frequência de sintomas nesta população. Boletim Científico de Pediatria**, v. 4, n. 2, p. 38-44, 2015.

BORGES, Ricardo Tavares et al. **Toxoplasmose e suas repercussões oftalmológicas–uma revisão. Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 6, n. 2, 2017.

CANTEY, P. T.; MONTGOMERY, S. P.; STRAILY, **A. Neglected parasitic infections: what family physicians need to know—a CDC update**. **American family physician**, v. 104, n. 3, p. 277, 2021.

CONNOLLY, D. J. A. et al. **A Review of Fetal Brain Pathology Acquired In Utero**. **Neurographics**, v. 9, n. 1, p. 79-89, 2019.

CORDEIRO, Christina N.; TSIMIS, Michael; BURD, Irina. **Infections and brain development. Obstetrical & gynecological survey**, v. 70, n. 10, p. 644, 2015.

CURCIO, Angela M. et al. **Infecções neurológicas durante a gravidez. Manual de Neurologia Clínica** , v. 172, p. 79-104, 2020.

DE MOURA, Dayanne Silva; OLIVEIRA, RITA de C, Mendes; MATOS-ROCHA, Thiago José. **Toxoplasmose gestacional: perfil epidemiológico e conhecimentos das gestantes atendidas na unidade básica de saúde de um município alagoano/Toxoplasmosis in pregnancy: Epidemiological profile and knowledge of pregnant women assisted in basic units of an Alagoan municipality. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, p. 69-76, 2018.

ELSHEIKHA, H. M.; MARRA, C. M.; ZHU, X. Q. **Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of cerebral toxoplasmosis. Clinical microbiology reviews**, v. 34, n. 1, [*s. p.*], 2020.

GÓMEZ-CHÁVEZ, F. *et al.* **Maternal immune response during pregnancy and vertical transmission in human toxoplasmosis. Frontiers in immunology**, v. 10, p. 285, 2019.

GUTIÉRREZ-EXPÓSITO, Daniel et al. **Characterization of fetal brain damage in early abortions of ovine toxoplasmosis**. **Veterinary Pathology**, v. 57, n. 4, p. 535-544, 2020.

HERNANDES, Cristiane Pimentel et al. **Toxoplasmose gestacional: uma revisão da literatura. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 5, n. 3, p. 158-162, 2015.

HURT, K. et al. Toxoplasmosis impact on prematurity and low birth weight. **Plos one**, v. 17, n. 1, p.1-7, 2022

Irma Cañedo-Solares. *et al.* **Maternal anti-Toxoplasma gondii antibodies IgG2, IgG3 and IgG1 are markers of vertical transmission and clinical evolution of toxoplasmosis in the offspring.** Acta Tropica, Volume 243, 2023.

KIEFFER, JG. WALLON, O. **Congenital toxoplasmosis. Handbook of Clinical Neurology,** Vol. 112, 2013..

KOCHANOWSKY, JA. KOSHY, AA. Toxoplasma gondii. **Current Biology**, 2018.

MARIE; JR. **Toxoplasmose - Doenças infecciosas - Manuais MSD edição para profissionais**. 1 dez. 2022.

MATTA, SK. RINKENBERGER, N. DUNAY, IR. SIBLEY, LD. **Toxoplasma gondii infection and its implications within the central nervous system. Nature Reviews Microbiology**, v. 19, p. 467– 480, 2021.

MONTOYA, JG. LIESENFELD, **O. Toxoplasmosis. The Lancet**, v. 363, p. 1965 - 1976, 2004.

MOORE, Keith L. et al. **Embriologia clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

NEVES, DAVID PEREIRA et al. **Parasitologia Humana**. Atheneu, 2016.

PEYRON, F. *et al.* **Maternal and congenital toxoplasmosis: diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group. Pathogens**, v. 8, n. 1, p. 24, 2019.

SANCHEZ, S. G.; BESTEIRO, S. **The pathogenicity and virulence of Toxoplasma gondii. Virulence**, v. 12, n. 1, p. 3095-3114, 2021.

SANTOS, Luisa Guimarães; DE SÁ, Renato Augusto Moreira. **Toxoplasmose na gestação. Jornal Brasileiro de Ginecologia**, v. 131, n. 2, p. 91-94.

SCHWAB, E.K., SARAF, P., ZHU, X. et al , **Human impact on the diversity and virulence of the ubiquitous zoonotic parasite Toxoplasma gondii.** 2018.

SPONCHIADO, Mariana Pastre; DA SILVA, Alliny Beletini. **Alterações clínicas em crianças com toxoplasmose congênita na cidade de Cascavel/PR. Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, p. e0612641939-e0612641939, 2023.

STRANG, ANA G.G.F., et al. **"The Congenital Toxoplasmosis Burden in Brazil: Systematic Review and Meta-Analysis."** *Acta Tropica*, vol. 211, no. 211, Nov. 2020

TEIMOURI, A. *et al*. **Role of Toxoplasma gondii IgG avidity testing in discriminating between acute and chronic toxoplasmosis in pregnancy. Journal of clinical microbiology**, v. 58, n. 9, [*s. p.*], 2020

TEIXEIRA, AMANDA, C.BACHUR, TATIANA, P, R. **A influência da toxoplasmose congênita na gênese do transtorno do espectro autista. Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro**, p. 42.

TESINI. **Toxoplasmose congênita - Pediatria - Manuais MSD edição para profissionais**. 5 jul. 2022.

TONG, W. H. *et al*. **Behavioral biology of Toxoplasma gondii infection**. **Parasites & Vectors**, v. 14, [*s. n.*], p. 1-6, 2021.

WALCHER, Débora Liliane; COMPARSI, Bruna; PEDROSO, Débora. Toxoplasmose gestacional: uma revisão. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**, v. 49, n. 4, p. 323-7, 2017.

ZHAO, X. Y. *et al.* The molecular biology and immune control of chronic Toxoplasma gondii infection. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 7, p. 3370-3380, 2020.

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO - Dr. Neto possui graduação em Ciências Biológicas com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas/Microbiologia pela Universidade do Estado de Mato Grosso e Universidade Candido Mendes – RJ, respectivamente. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Tem Pós-Doutorado em Genética Molecular com habilitação em Genética Médica e Aconselhamento Genético. O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas à Produtos para a Saúde da UEG (2015), com concentração em Genômica, Proteômica e Bioinformática e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitatsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Possui ampla experiência nas áreas de Genética médica, humana e molecular, atuando principalmente com os seguintes temas: Genética Médica, Engenharia Genética, Micologia Médica e interação Patogeno-Hospedeiro. O Dr. Neto é Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto "Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde" (CoNMSaúde) realizado anualmente desde 2016 no centro-oeste do país, além de atuar como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Na linha da educação e formação de recursos humanos, em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão, atuando como Professor Doutor de Habilidades Profissionais: Bioestatística Médica e Metodologia de Pesquisa e Tutoria: Abrangência das Ações de Saúde (SUS e Epidemiologia), Mecanismos de Agressão e Defesa (Patologia, Imunologia, Microbiologia e Parasitologia), Funções Biológicas (Fisiologia Humana), Metabolismo (Bioquímica Médica), Concepção e Formação do Ser Humano (Embriologia Clínica), Introdução ao Estudo da Medicina na Faculdade de Medicina Alfredo Nasser; além das disciplinas de Saúde Coletiva, Biotecnologia, Genética, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nas Faculdades Padrão e Araguaia. Como docente junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás desenvolveu pesquisas aprovadas junto ao CNPq. Na Pós-graduação Lato Senso implementou e foi coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos, e atualmente coordena a especialização em Genética Médica, diagnóstico clínico e prescrição assim como a especialização em Medicina Personalizada aplicada à estética, performance esportiva e emagrecimento no Instituto de Ensino em

Saúde e Educação. Atualmente o autor tem se dedicado à pesquisa nos campos da Saúde Pública, Medicina Tropical e Tecnologias em Saúde. Na área clínica o doutor tem atuado no campo da Medicina personalizada e aconselhamento genético, desenvolvendo estudos relativos à área com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

ÍNDICE REMISSIVO

A MICROBIOLOGIA
NA CONTEMPORANEIDADE
2

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2023

A MICROBIOLOGIA
NA CONTEMPORANEIDADE
2

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2023